

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD — LYON I

U.E.R. MEDECINE LYON NORD

Année 1977 — No 606

NOCIVITÉ EVENTUELLE DE L'ACIDE NALIDIXIQUE

sur le cartilage articulaire

THESE PRESENTÉE A L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD — LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19 DECEMBRE 1977

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Monsieur BURNOD Jacques
né le 20 Octobre 1948
à 03200 VICHY

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD — LYON I

U.E.R. MEDECINE LYON NORD

Année 1977 — No

NOCIVITÉ EVENTUELLE DE L'ACIDE NALIDIXIQUE

sur le cartilage articulaire



THESE PRESENTÉE A L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD — LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19 DECEMBRE 1977

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Monsieur BURNOD Jacques
né le 20 Octobre 1948
à 03200 VICHY

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

LEER MEDICINE LYON HOPITAL

ANNO 1871 - 1872

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD DE LYON

sur le cartilage articulaire



THESE PRESENTEE A L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON

ET POUR OBTENIR LE DEGRÉ DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR M. LE DOCTEUR EN MÉDECINE

1872

APPROUVÉ PAR LE JURY
LE 10 JANVIER 1872
A LYON

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

U.E.R. MEDECINE LYON-NORD

8, Avenue Rockefeller

69373 LYON CEDEX 2

TABLEAU DU PERSONNEL DE L'UNIVERSITE

Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : B. ROUSSET

Troisième Vice président : R. LOPEZ

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE Grange-Blanche : Directeur : Docteur SALLE (M.C.A.)

Alexis Carrel : Directeur : Professeur MORNEX

Sud-Ouest : Directeur : Professeur NORMAND

Lyon-Nord : Directeur : Docteur NEIDHARDT (M.C.A.)

Directeur Honoraire : Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : Professeur REVILLARD J.P.

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : Docteur MORGON (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : Professeur BIZOLLON C.

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : Professeur VINCENT R.

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE et SPORTIVE :

Président du Conseil de l'U.E.R. : Professeur R. GUILLET

Directeur : M. MILLON A.

MATHEMATIQUES : Directeur : Professeur E. COMBET

PHYSIQUE : Directeur : Professeur J. DELMAU

CHIMIE et BIOCHIMIE : Directeur : Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : Professeur WORDE J.F.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur : Professeur POUYET B.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur : M. GALLET J.

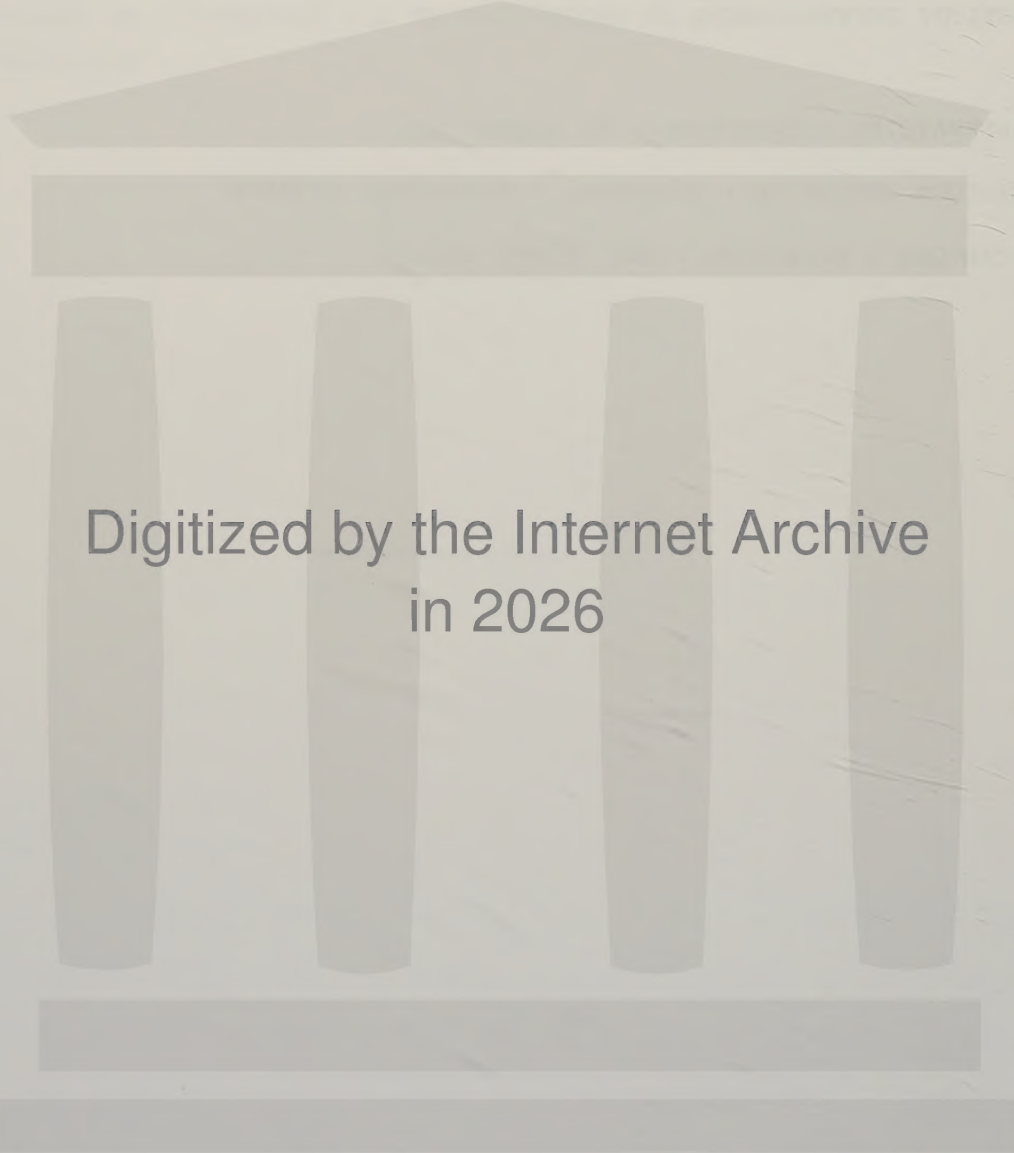
Directeur E.N.S.A.M.

OBSERVATOIRE : Directeur : M. MONNET Guy

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur : Mle COMTE BELLOT

=====



Digitized by the Internet Archive
in 2026

JURY DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur MONNET

Assesseurs : Monsieur le Professeur LARBRE

Monsieur le Professeur FREDERICH

Monsieur le Professeur Agrégé PHILIPPE

A ma famille,

A mes parents, qui m'ont précédé ici dans les mêmes circonstances,

A mes beaux-parents,

A mes proches et à mes amis.

A mon maître et président de thèse,

Monsieur le Professeur MONNET

Je le remercie de m'avoir confié ce travail.

*Sa rigueur d'esprit et son souci de la perfection m'ont
entièrement conquis.*

J'espère me montrer digne de son enseignement.

Qu'il me soit permis de lui exprimer mon extrême reconnaissance.

A mon maître et juge

Monsieur le Professeur LARBRE

*J'apprécie son dynamisme et la clarté de son enseignement
accompagnés d'une constante bienveillance.*

*Il a été mon maître de stage de première année de spécialité,
et ainsi il n'a pas été étranger à ma détermination.*

Je le remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

A mon maître et juge

Monsieur le Professeur FREDERICH

J'ai eu le privilège de bénéficier de son enseignement au cours de mes études.

J'ai apprécié sa grande disponibilité.

En le remerciant d'avoir bien voulu siéger dans ce jury.

Je sollicite toute son indulgence pour juger ce travail.

A mon maître et juge

Monsieur le Professeur PHILIPPE

*Il m'a réservé le meilleur accueil lorsque je lui ai demandé
de bien vouloir juger ce travail.*

Je le remercie de la confiance qu'il m'a ainsi manifestée.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma gratitude.

Ce travail a été réalisé grâce à la collaboration des Laboratoires WINTHROP dont je remercie les responsables, Monsieur le Docteur CADRE, Madame le Docteur ARDOUIN, Mademoiselle le Docteur FERRUSSET.

Leur service de documentation tenu avec compétence et beaucoup d'amabilité par Mademoiselle MAHODAUX m'a été d'un grand secours, ainsi que le service de dactylographie tenu par Mademoiselle DEMAY, et le service d'impression par Messieurs JEAN et PAILLER.

Je remercie particulièrement Madame le Docteur VINCENT responsable du centre anti-poison de Lyon et Mademoiselle PINON documentaliste du centre, ainsi que le secrétariat du service de pédiatrie du pavillon 5 de l'hôpital Edouard Herriot pour les facilités apportées à la consultation des dossiers.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

P. 3.

I - PHARMACOLOGIE :

A. Propriétés physico-chimiques. Groupe des quinolones.

P. 4.

B. Métabolisme et répartition dans l'organisme.

P. 8.

Cas du nourrisson et de l'insuffisance rénale.

P. 10.

C. Indications et posologies.

P. 14.

D. Mode d'action bactériologique et action sur les acides nucléiques.

P. 15.

E. Tolérance de l'acide nalidixique et des quinolones dans l'espèce humaine,

P. 17.

dont les troubles secondaires articulaires connus.

P. 18.

F. Tolérance clinique et expérimentale chez l'animal.

P. 25.

II - LESIONS ARTICULAIRES CHEZ L'ANIMAL :

A. Description des lésions.

P. 28.

B. Evolution des lésions.

P. 32.

C. Hypothèses pathogéniques.

P. 34.

D. Résultats d'expérimentations dans différentes espèces animales et hypothèses toxicologiques.

P. 38.

E. Critères d'une éventuelle apparition chez l'homme.

P. 46.

III - RECHERCHE DE LESIONS OSTEO-ARTICULAIRES CHEZ L'ENFANT :

A. Modalités d'étude.

P. 48.

B. Résultats.

P. 52.

C. Discussion :	1°) Tolérance générale.	P. 64.
	2°) Etude de la fonction rénale, de la croissance et du métabolisme phospho- calcique.	P. 69.
	3°) Etude des articulations coxo-fémorales.	P. 71.
D. Autres études rétrospectives.		P. 72.

<u>CONCLUSIONS</u>	P. 74.
--------------------	--------

<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	P. 75.
----------------------	--------

INTRODUCTION

C'est dans le cadre d'études toxicologiques d'un composé chimique proche de l'acide nalidixique, qu'ont été mis en évidence des effets articulaires chez le jeune chien Beagle puis dans d'autres espèces animales ; en conséquence, peut-on s'attendre à de telles lésions chez l'homme, en cours, ou à la suite de traitement à l'acide nalidixique (NEGRAM - Laboratoires WINTHROP) ?

La survenue d'éventuels effets toxiques de l'acide nalidixique, utilisé spécifiquement comme antibactérien dans la prophylaxie et le traitement des infections des voies urinaires, impose une étude préalable du métabolisme et des effets biologiques de ce médicament aussi bien chez l'homme que chez l'animal.

Il faut établir les conditions suffisantes pour que, les lésions articulaires observées soient improbables dans l'espèce humaine, en particulier chez l'enfant, et à des doses qui pourraient être accidentellement élevées.

L'absence d'indices cliniques ou subcliniques chez l'enfant depuis l'utilisation de cette thérapeutique est l'une de ces conditions ; les autres appartiennent au toxicologue par études comparées à partir de l'expérimentation animale.

PHARMACOLOGIE

L'acide nalidixique est le premier antibactérien d'une famille de quinolones, synthétisé en 1962 par LESHER et Collaborateurs.

Utilisé préférentiellement comme antibactérien urinaire du fait de son type d'élimination, il a un effet bactéricide aux concentrations thérapeutiques sur les germes Gram négatifs in vitro et in vivo (DEITZ W., 1963) (12) en particulier les entérobactéries.

Il se présente sous forme orale (commercialisé sous le nom de NEGRAM, comprimés dosés à 500 mg, et suspension à 6 %), préconisé chez l'enfant dès l'âge de trois mois, et chez l'adulte, en quatre prises quotidiennes.

A - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES - LES QUINOLONES :

L'acide nalidixique est un acide organique faible, relativement insoluble dans l'eau, mais très soluble dans les solutions basiques fortes et les solvants organiques.

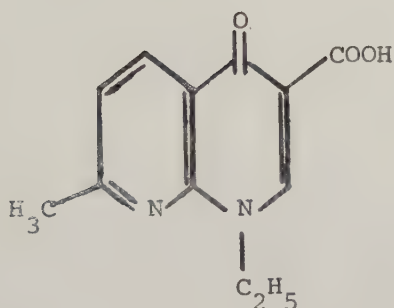
C'est un solide blanc, cristallin, formant des composés stables avec les ions calcium et magnésium.

Sa synthèse a été réalisée grâce à la découverte de l'activité antibactérienne d'un composé proche, obtenu au cours de la purification de la chloroquine, l'acide éthyl-1, chloro-7, oxoquinoline-4, dihydro-4, naphtyridine 1-8, carboxylique-3.

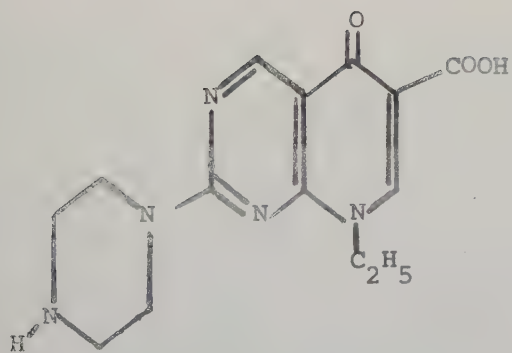
L'étude comparée de produits dérivés de cette naphtyridine montre que les fonctions éthyl-1, et carboxyl-3, apportent une action anti-bactérienne optimum (LESHER G.Y., 1962) (33).

Voici les composés anti-bactériens, diffusés actuellement :

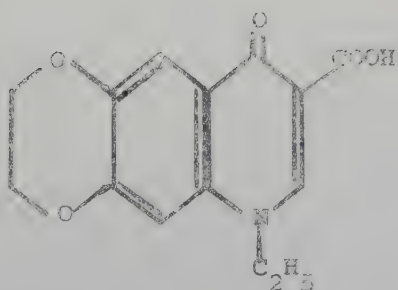
- en France ; formule chimique, non commercial et présentations :



Acide nalidixique (ou éthyl-1 méthyl-7 oxo-4 naphtyridine-1-8 carboxylique-3)
NEGRAM - Laboratoires Winthrop (1963)
Comprimés à 500 mg et suspension à usage pédiatrique - quatre prises quotidiennes.

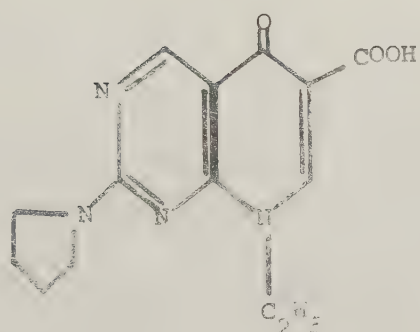


Acide pipémidique
Pipram - Laboratoire Roger Bellon (1975)
Gélules à 200 mg - deux prises quotidiennes
Utilisation déconseillée chez l'enfant.



Acide oxolinique
UROTRATE - Laboratoire Substantia (1974)
Comprimés à 750 mg - deux prises quotidiennes. Utilisation déconseillée chez l'enfant.

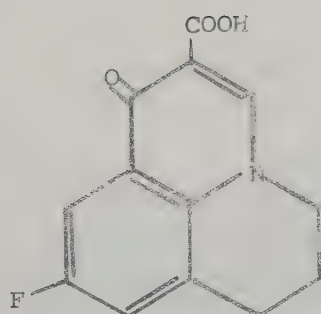
- D'autres quinolones ne sont pas encore commercialisées en France.



Acide pefloxacinique



Cinoxacine



Flumequine

Ainsi évoquée cette parenté moléculaire, il est possible de comparer l'activité bactériologique des composés ci-dessus.

Soussy et Collaborateurs (1976) (59) ont comparé sur ce plan les différentes quinolones et concluent que :

- "-Les produits nouveaux-venus, tout comme l'acide nalidixique à forte élimination urinaire, en dépit d'une meilleure activité in vitro pour certains d'entre eux,
- ne se montrent pas in vivo réellement supérieurs à l'acide nalidixique, à l'exception peut-être de l'acide pipémidique."

Ainsi leur semble-t-il suffisant dans la pratique courante de tester globalement l'efficacité des quinolones par l'usage du seul disque d'acide nalidixique en attendant le résultat de travaux cliniques ultérieurs

Ces résultats bactériologiques peuvent être expliqués par une différence de métabolisme :

- l'acide oxolinique (UROTRATE) est transformé in vivo et glycuco-conjugué; les composés glycuco-conjugués sont inactifs bactériologiquement ; dans les urines, ces composés se retrouvent en forte proportion (DICARLO F. et Collaborateurs, 1968) (14).
- l'acide pipémidique (PIPRAM) semble peu modifié, restant sous forme bactériologiquement active, retrouvé tel quel dans les urines (56).

La parenté moléculaire s'exprime aussi sur le plan toxicologique, pour les 4 premières d'entre elles citées : Acide nalidixique, oxolinique, pipémidique, piromidique, découverte fortuite chez le jeune chien Beagle en 1976 par le Laboratoire Roger Bellon, point de départ des expérimentations chez l'animal présentées au Chapitre II.

B - METABOLISME ET REPARTITION DANS L'ORGANISME, DE L'ACIDE NALIDIXIQUE :

L'acide nalidixique se présente sous forme orale ; son absorption est pratiquement totale au niveau du tube digestif. Des cas de septicémies ont été traités avec succès par une forme intra-veineuse disponible dans le milieu hospitalier (SCHORTEGEN G. et Collaborateurs, 1972) (55)

Dans le sang, l'acide nalidixique est hydroxylé en 7 en acide 3-7 dicarboxylique principalement, puis en acide 3-7 dicarboxylique par glycuroconjugaison.

Ces trois formes, dosables par fluorimétrie (GRABER H. et Collaborateurs 1976) (26) sont les seules bactériologiquement actives. Elles sont inactivées au niveau du foie par glycuroconjugaison (Mc CHESNEY, 1964) (38).

Toutes ces formes, glycuroconjuguées ou non, sont liées en grande partie à un système transporteur protéique (33), peut-être commun à d'autres substances donneuses d'électrons, et favorisant alors des phénomènes de compétition (SANTOZ MARTINEZ J., 1975 ; acide nalidixique : distribution intra-rénale et effet sur l'excrétion de l'acide para-amino-hippurique) (31).

L'excrétion et l'élimination urinaire se fait en pourcentage de la dose totale absorbée (cf schéma I) :

- pour 4 % dans les fèces, par la bile, sous forme active,
- pour 20 % dans les urines, par filtration glomérulaire, sous forme active (non conjuguée) ; pourcentage augmentant légèrement par surcharge alcaline (Mc CHESNEY) (38).
- pour 76 % dans les urines par excrétion tubulaire (47) sous forme inactive, conjuguée.

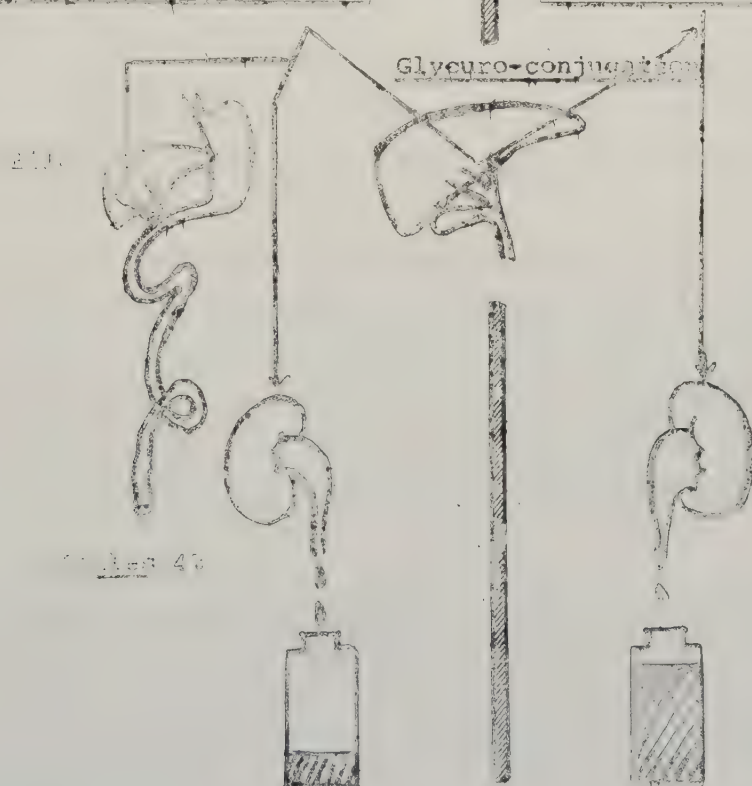
Au total, l'élimination urinaire atteint 80 à 90 % en vingt-quatre heures.

Acide Nalidixique

Absorption digestive

Acide nalidixique
Acide hydroxynalidixique
Acide 5-7 dicarboxylique

Acide nalidixique glycuronide
Acide hydroxynalidixique glycuronide
Acide dicarboxylique glycuronide



Elimination urinaire

20 %

76 %

Formes bactériologiquement
actives

Métabolites inactifs

SCHEMA I - METABOLISME DE L'ACIDE NALIDIXIQUE

Schéma tiré de "Réanimation et Médecine d'urgence" éd. 1972 (55)
par SCHORTGEN et Collaborateurs.

Les concentrations tissulaires, étudiées par Mc CHESNEY (38) chez le chien et le singe sont faibles : il conclut à une affinité négligeable de l'acide nalidixique pour les tissus ; les taux relevés sont constamment en dessous du niveau sanguin dans les organes étudiés ; ils sont le plus bas pour le cerveau et le tissu adipeux, le plus élevé pour le rein ; les tissus osseux et cartilagineux ne figurent pas dans cette étude. Par ailleurs, des traces sont dosables dans le lait et le liquide céphalo-rachidien, sous forme active.

La demi-vie sérique étant environ de 100 minutes chez l'adulte et le grand enfant (PORTMANN G.A., 1966) (50), l'élimination urinaire débute rapidement et s'accélère vers la quatrième heure (Fig. II).

Les concentrations urinaires des formes actives sont rapidement supérieures à 50 $\mu\text{g/ml}$ et dépassent constamment 200 $\mu\text{g/ml}$ (MOORE W.E., 1965) (46). L'effet bactéricide étant obtenu à des concentrations voisines de la concentration minimale inhibitrice, entre 0,5 et 32 $\mu\text{g/ml}$ (55), ceci justifie l'utilisation de l'acide nalidixique comme antibactérien urinaire, appelé aussi antibiomimétique urinaire.

- Chez les prématurés, nouveaux-nés et dans les trois premiers mois de la vie, il a été montré, par KEMBALL 1967 (30) et ROHWEDDER H.J. en 1970 (52) que l'invasion et l'élimination de produit (Schéma III) étaient significativement retardées. Les deux facteurs suivants y participeraient :

- . L'immaturité rénale ; la filtration glomérulaire à 50 % de sa capacité n'arriverait à sa maturation complète qu'au cours des deux premières années.
- . L'immaturité hépatique de la glycuconjugaison dans les premières semaines de la vie.

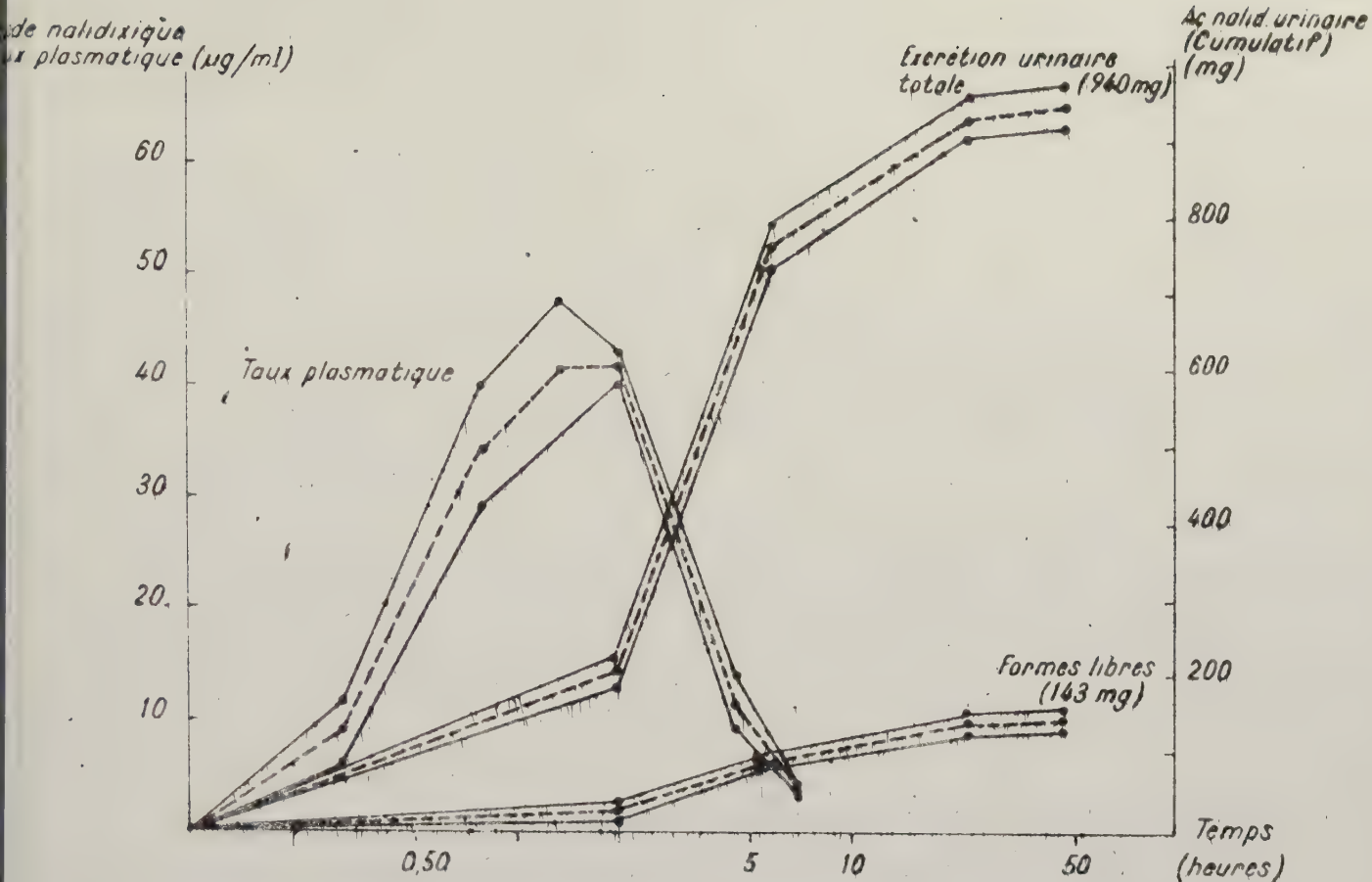
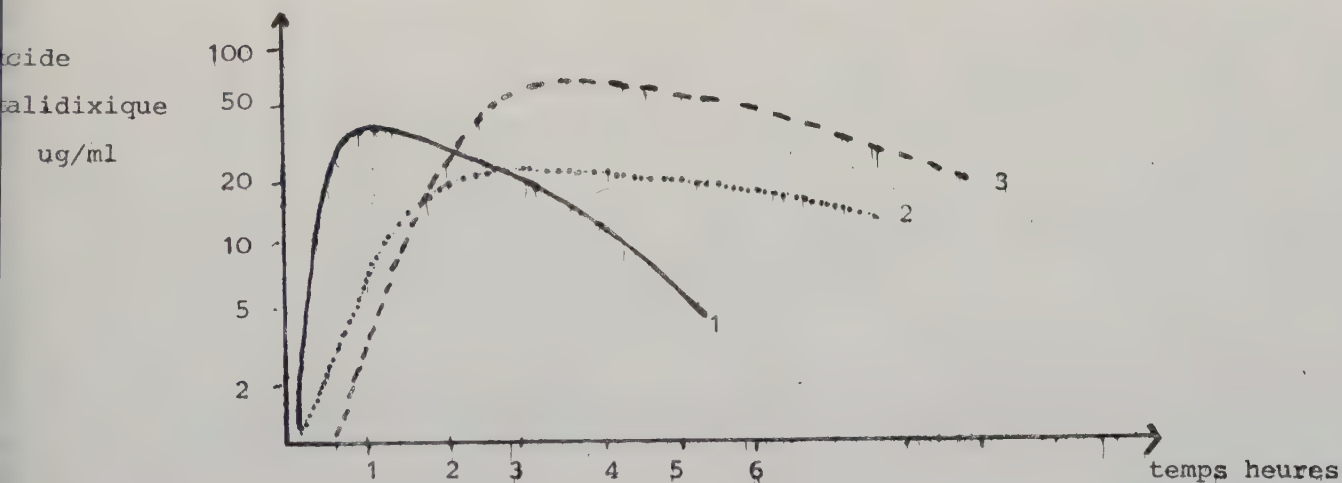


FIGURE II - ABSORPTION ET EXCRETION DE L'ACIDE NALIDIXIQUE (FORMES LIBRES ET CONJUGUÉS) CHEZ L'HOMME APRES PRISE DE 1 GRAMME PER OS (8 Sujets)

(d'après E.W. Mc. CHESNEY)



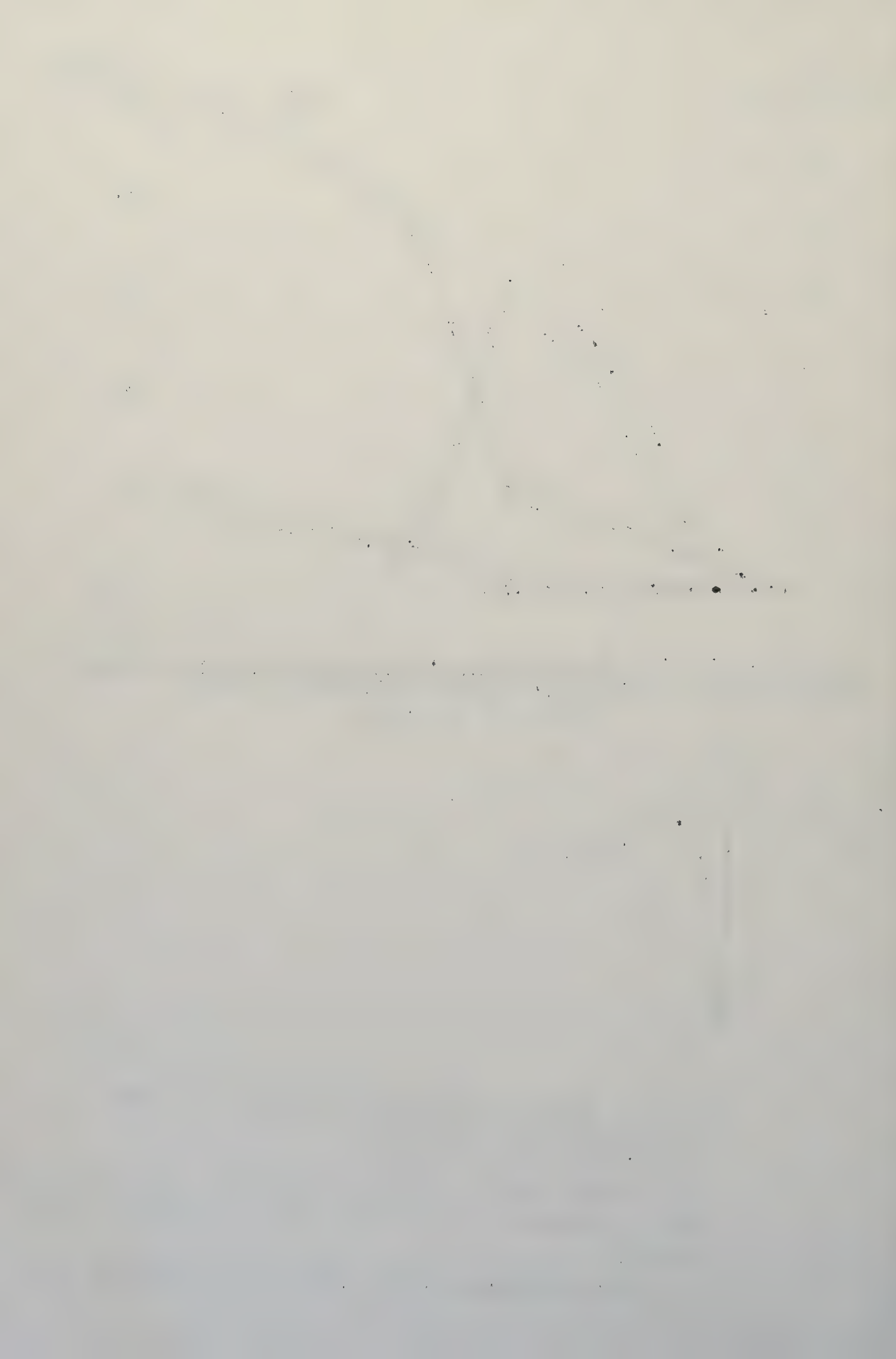
SCHEMA III - EVOLUTION COMPAREE DES TAUX SERIQUES DE L'ACIDE NALIDIXIQUE APRES UNE PRISE UNIQUE.

chez l'adulte (de 65 kg, prise de 1g) courbe 1

chez l'enfant (âgé de 3 ans, prise de 20 mg/kg soit 280 mg) courbe 2

Chez le nouveau né (âgé de 14 jours, prise de 20 mg/kg soit 60 mg) courbe 3.

(Selon l'étude de Rohwedder, Simon et Collaborateurs, de 1970)



Les doses et fréquence d'administration habituelles chez l'enfant plus grand, favorisent ici une augmentation du taux sérique de l'acide nalidixique mettant l'organisme dans les mêmes conditions qu'un surdosage.

Cette particularité est en faveur de la moindre tolérance du nourrisson à ce produit, elle se rapproche des conditions réalisées par l'insuffisance rénale.

- En cas d'insuffisance rénale, l'élimination de l'acide nalidixique étant préférentiellement urinaire, l'excrétion en sera réduite.

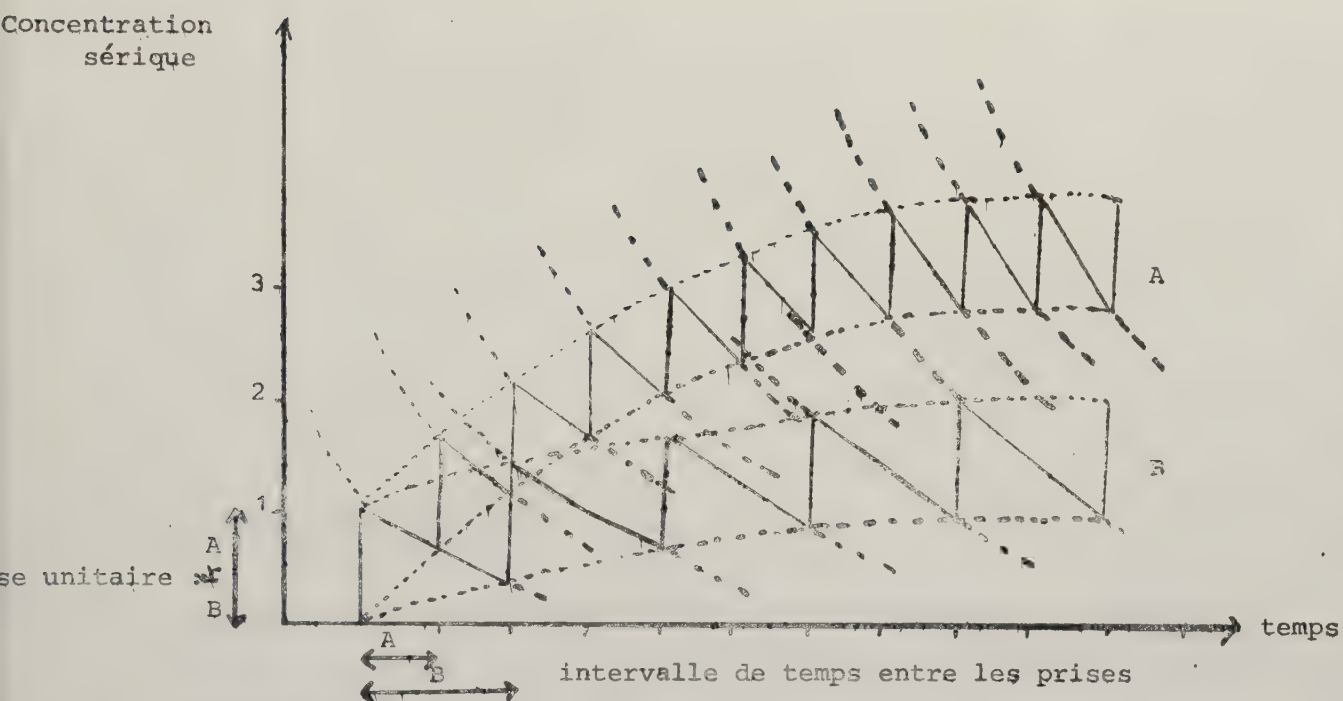
. Il y aura augmentation de la demi-vie sérique (KUNIN C., 1959) (32)

. L'excrétion des différents métabolites n'est affectée que pour des clearances de la créatinine inférieures à 10 ml/mn ; cependant à ce taux et en dessous les taux bactériens restent atteints dans les urines. Le traitement des infections urinaires chez l'insuffisant rénal est possible (GOFF J., 1968) (23) (FRITEL D., 1965) (21) d'autant qu'il n'existe pas de néphrotoxicité connue.

. Mais, il faut adapter la posologie suivant des lois bien établies; (O'GRADY, 1971) (47) (Schéma IV).

- réduire la dose unitaire,
- ou espacer les prises, dans les mêmes proportions que l'allongement de la demi-vie,

Sinon les concentrations sériques s'élèvent et les troubles secondaires sont favorisés comme lors du surdosage.



SCHEMA IV

TAUX SÉRIQUES ET ADMINISTRATION ITERATIVE DE DOSES UNITAIRES.

Modèle de mathématique théorique (d'après O'GRADY). Schéma comparant l'augmentation du taux sérique après doses unitaires à intervalle simple (courbe A) et après doses unitaires à intervalle doublé (courbe B) pour une même demi-vie, (supposons, celle obtenue chez un insuffisant rénal). L'état stable est obtenu avec des concentrations près de deux fois plus élevées en A qu'en B pour des prises rapprochées.

. En anurie complète, l'étude de la décroissance plasmatique des formes libres actives par SCHORTGEN G. et Collaborateurs, à propos de trois cas (55) montre "que la transformation de ces formes libres en glycuconjugés est grossièrement exponentielle et donne une demi-vie sérique des formes actives de 16 Heures... et que le devenir des glycuconjugés qui ne peuvent être éliminés par le tube rénal et leurs éventuels effets sont inconnus".

C - INDICATIONS ET POSOLOGIES :

. L'acide nalidixique est très utilisé dans le traitement de fond des infections urinaires itératives ou chroniques des uropathies malformatives à entérobactéries sensibles.

. Il agit moins au niveau du parenchyme rénal mais peut prévenir l'atteinte infectieuse de celui-ci en stérilisant les voies urinaires à titre prophylactique.

. Il est employé plus rarement, dans le traitement des gastro-entérites à entérobactéries (17).

. Il a été utilisé par voie intraveineuse en milieu hospitalier contre les bacilles Gram négatifs multirésistants (55).

. La posologie de la forme orale est :

30 à 60 mg/kg/j en quatre prises
soit 1cps de 500 mg/10 kg de poids/jour
ou 1 cuillère mesure (de 1,25 ml ou 75 mg)/5 kg de poids/4 fois par
jour,

Fréquemment prescrit par cures de 10 jours par mois, alterné avec
deux autres produits anti-infectieux urinaires, au long cours ; sinon
10 à 15 jours minimum, en trois ou quatre prises par jour,

. En cas d'insuffisance rénale (clearance de la créatinine inférieure
à 25 ml/mn) la posologie est réduite de moitié après deux prises initiales
à la posologie normale, ou, prise toutes les huit heures d'une dose
normale.

. Bien que déconseillé, avant l'âge de 3 mois, si ce médicament
s'avère absolument nécessaire, il faut respecter la dose de 12 mg/kg
toutes les huit heures (52).

Enfin savoir qu'il existe :

- une potentialisation des anticoagulants
- une fausse réaction positive avec des réactifs type clinitest (31)
- une fausse élévation des 17-cétostéroïdes dosés par la réaction de
Zimmermann (LLIERENA, 1968) (35)
- un passage dans le lait maternel.

D - MODE D'ACTION BACTERIOLOGIQUE ET ACTION SUR LES ACIDES NUCLEIQUES :

L'acide nalidixique bloque la synthèse des acides nucléiques
bactériens; la genèse de la découverte de cet effet est relatée par
GOSS et Collaborateurs, 1974) (25), elle débute par l'étude de la
résistance des entérobactéries à l'acide nalidixique (HANE et WOOD
1969) (28) qui s'avère être le fait de mutation.

L'acide nalidixique inhiberait indépendamment la réplication de l'ADN et la synthèse des ARN messagers, de façon réversible.

A des concentrations modérées, l'inhibition de la synthèse de l'ADN est plus marquée que celle de l'ARN pour laquelle il faut des concentrations plus fortes ; ainsi, paradoxalement, l'effet bactéricide (sur l'ADN) serait plus important que celui observé à des concentrations plus élevées (sur l'ARN). (CRUMPLIN G. et SMITH J., 1975) (44).

Aucun facteur transmissible de résistance, tels que des plasmides n'a été mis en évidence.

Nous pouvons rapprocher de cet effet sur les acides nucléiques bactériens les études faites sur le devenir d'un matériel génétique en présence de différentes concentrations d'acide nalidixique ; elles sont contradictoires.

STENCHEVER A.M. et Collaborateurs en 1970, (61) montrent l'intégrité des chromosomes leucocytaires humains en culture avec différentes concentrations d'acide nalidixique, par contre, la même année, SHAW note que l'acide nalidixique favorise des cassures chromosomiques dans les lymphocytes humains in vivo (57).

Ce qui semble établi, c'est l'inhibition, pendant la présence du produit, de la réplication de l'ADN, chez les bactéries, les bactériophages, et certaines lignées cellulaires (non sélectives) en culture de tissu, sans que le produit soit incorporé par les acides nucléiques (25) ni que l'on connaisse encore précisément son cheminement au niveau cellulaire.

E - TOLERANCE DE L'ACIDE NALIDIXIQUE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI ; TOLERANCE DES AUTRES QUINOLONES DANS L'ESPECE HUMAINE :

La tolérance de l'acide nalidixique est généralement bonne, une thèse de médecine soutenue par Madame Le Docteur SIMERAY, (1977) (58) est consacrée aux effets secondaires de ce produit chez l'enfant.

1) Chez l'homme à tout âge, sont signalés :

- des troubles digestifs mineurs ; nausées, vomissements, diarrhée,
- une possibilité plus rare de prurit, rush cutané, et photosensibilisation, faisant déconseiller l'exposition au soleil pendant le traitement, avec notion de troubles identiques en cas d'administration ultérieure.

Il existe quelques cas d'accidents cutanés plus sévères à type de photodermatite bulleuse, à régression longue, trois à six semaines (54) ; cette réaction phototoxique a été décrite initialement par ZELICKSON A.S. en 1964 (72) puis SUSSKING W. (1965) (63), BIRKETT D.A. (1969) (6), ALEXANDER et FORMAN (1971) (1) en colligent 25 cas, THIVOLET et Collaborateurs (1970) (65) en rapportent trois cas, dont celui d'une fillette de 10 ans avec insuffisance rénale débutante, s'exposant fréquemment au soleil durant les vacances : celle-ci a présenté une lucite aiguë accompagnée de bulles au niveau des mains et des chevilles, tableau évoquant une porphyrie cutanée ; observations retrouvées dans tous les cas.

Un arrêt de l'acide nalidixique ne fait pas immédiatement disparaître l'éruption. Les bulles continuent à apparaître jusqu'à régression spontanée pendant une à six semaines, pouvant être provoquées par microtraumatismes, témoignant d'une fragilité cutanée.

THIVOLET propose une hypothèse pathogénique ; l'acide nalidixique jouerait un rôle direct ou indirect, en donnant naissance à une autre molécule "photomimétique" stable, pouvant agir en l'absence de lumière, ce qui expliquerait la persistance des poussées bulleuses après arrêt du médicament.

Il pense que le lien d'action de la molécule photosensibilisante serait les acides nucléiques des cellules malpighiennes, par analogie à l'action dénaturante de l'ADN des bactéries par l'acide nalidixique.

Autres effets secondaires ;

- des troubles visuels, à forme de photophobie, troubles de l'accommodation, visions colorées ou lumineuses ; ces troubles transitoires ne sont pas accompagnés de troubles du fond d'oeil,

- des troubles à type de céphalées, vertiges, myalgies ; ces deux derniers pouvant jouer un rôle dans les effets décrits plus loin sur l'appareil locomoteur à propos de quelques cas ;

- troubles de la marche chez un enfant (DUBOIS 1969) (17), des douleurs des membres inférieurs (ZINSSER 1964) (73), des douleurs vertébrales et articulaires (LINSKI 1969) (34) orientant vers une éventuelle atteinte ostéo-articulaire.

- Effets secondaires articulaires :

- . Pasquier (1964) (48) décrit une atteinte polyarthritique,
- . Mc DONALD (1964) (40) une atteinte mono-arthritique récidivante à l'occasion d'un traitement ultérieur chez un enfant,
- . BAILEY et Collaborateurs en 1972 (3) publient un cas d'apparition d'arthralgies avec gonflement inflammatoire et limitation des mouvements de toutes les articulations des membres chez une jeune femme ayant précédemment reçu une première fois de l'acide nalidixique mal supporté (délires, visions, cris, mais absence de troubles articulaires).

Ces troubles articulaires apparaissent après vingt-quatre heures du nouveau traitement (500 mg toutes les 6 heures) et disparaissent totalement sans séquelles trois semaines après leur apparition et après l'arrêt du traitement.

Ils étaient accompagnés de température à 37° 8, vitesse de sédimentation à 97 mn la première heure, phosphatases alcalines à 132 mU/ml (Normal : 30 - 85) ; les fonctions rénales étaient normales.

L'auteur considère ces troubles comme une manifestation allergique due à l'acide nalidixique.

Il rapporte une communication d'une douzaine de cas d'effets secondaires articulaires, arthralgies ou gonflement, occasionnellement accompagnés d'éruption ou de fièvre.

Chaque fois, les troubles ont cessé rapidement sans séquelles après l'arrêt du traitement.

. Madame SIMERAY (58) rapporte un cas personnel d'une fillette de 12 ans présentant une arthralgie des deux genoux, sans épanchement, ni signe inflammatoire, avec radiographie normale, apparue sous NEGRAM et régressant en dix jours après arrêt du traitement (65 mg/kg/jour) ; il est précisé que les douleurs n'apparaissent pas au repos, elles sont qualifiées de mécaniques, et sont survenues au cours d'un premier et unique traitement.

Ces troubles sont imputés à l'acide nalidixique ouvrant le chapitre des hypothétiques effets sur le cartilage articulaire de l'enfant de l'acide nalidixique.

2) Parfois graves apparaissent des troubles secondaires chez le nourrisson,

qui a une plus grande sensibilité à l'acide nalidixique, que le grand enfant ou l'adulte (24).

Bien que ces troubles apparaissent généralement en cas de surdosage ou d'intoxication ou d'insuffisance rénale, l'emploi de l'acide nalidixique est à éviter avant l'âge de trois mois et chez la femme en fin de grossesse ou allaitante.

Ces troubles sont des épisodes d'hypertension intracrânienne
aigues réversibles (8,10,13,20,51)

des convulsions (29)

des épisodes d'acidose (4,43)

et beaucoup plus exceptionnellement, anémie hémolytique en particulier chez les enfants déficitaires en glucose-6-phosphate deshydrogénase (5,41,67).

Tous ces troubles cessent à l'arrêt du médicament et sont sans séquelles (sur tous les cas étudiés et colligés par Madame SIMERAY, 1 cas de paralysie de la VIème paracrânienne persistant 9 mois après le traitement :

ANDERSON E., 1977, (2),)

Beaucoup d'auteurs contribuent à la recherche pathogénique de ces troubles dont MOBBS et Collaborateurs (1977) (45) à propos d'un accident neurologique avec acidose chez une jeune femme atteinte d'insuffisance rénale sévère ;

→ le surdosage ou l'accumulation du produit favorise la survenue d'hypertension intracrânienne (constatation retrouvée 13 cas sur 19, dans la thèse de Madame SIMERAY) avec cependant une sensibilité individuelle ; ce trouble est expliqué par la diminution de résorption du liquide céphalo-rachidien au niveau des plexus choroïdes (par phénomènes compétitifs supposés entre le médicament et les autres acides organiques nécessaires au métabolisme nerveux),

- MOBBS n'exclue pas la possibilité d'une action toxique directe au niveau du système nerveux central, favorisant les convulsions qui sont souvent aussi conséquence de l'acidose ; il présente un modèle pharmacocinétique de l'acide nalidixique permettant d'apprécier la genèse de cette acidose et il conclut :

"-a) : les produits glycuconjugués s'accumulent de façon importante et mettent plusieurs jours pour être complètement éliminés de l'organisme,

b) l'acide hydroxy-nalidixique est éliminé très rapidement

c) l'acide dicarboxylique s'accumule de façon similaire aux dérivés glycuconjugués mais cependant en quantité beaucoup plus faible,

d) l'accumulation des glycuconjugués et de l'acide dicarboxylique en cas d'insuffisance d'élimination peut rendre compte de l'acidose par libération d'ions H^+ lorsque l'acide nalidixique à lui seul (acide faible) ne libère pas suffisamment d'ions H^+ ."

Cette acidose avait été notée dès 1964 par le Laboratoire WINTHROP (64) après administration massive en intra-veineuse d'acide nalidixique chez le chien ; sont apparus des troubles de l'équilibre acido-basique du même type que ceux observés après intoxication salicylée ou lactique, mais avec dans ce cas initialement, une composante de dépression respiratoire sans préciser si elle était accompagnée d'alcalose respiratoire (ultérieurement surcompensée) cette acidose était bien jugulée par le THAM.

3) - Tolérance des autres quinolones chez l'homme :

Après les études toxicologiques sur le cartilage du jeune animal, leur utilisation a été déconseillée chez l'enfant. De plus, chez celui-ci il semble exister dans les mêmes conditions que pour le NEGRAM (surdosage, insuffisance rénale) un tropisme neurologique, à propos d'un cas personnel, du service de pédiatrie du Pr. MONNET (Pav. 5, Hopital Edouard Herriot, Lyon) d'intoxication à l'acide pipémidique.

Il s'agit d'un garçon né le 14 Juillet 1966 présentant une uropathie malformative avec infections urinaires à répétition et installation d'une insuffisance rénale dès l'âge de 6 ans.

I) Il fait divers accidents thérapeutiques dans un premier temps :
le 18.11.76 ; nécessité en post-opératoire de trente six heures de ventilation pour mauvaise élimination du curare,

le 24.11.76 ; état de mal convulsif avec ;

- contractures séquellaires disparaissant progressivement en 48 heures,
- hémiparésie droite séquellaire avec signe de Babinski, disparaissant en 5 jours,

Ces troubles sont attribués au Dogmatil (50 mg/kg/j) administré pour un ulcère de stress.

L'électro-encéphalogramme le même jour montrait des perturbations cérébrales diffuses avec rythme de base ralenti plus marqué à gauche qu'à droite.

II) le 6.12.76, devant la présence d'un klebsiella multirésistant est institué un traitement de 2 gélules par jour (400 mg d'acide pipémidique) de pipram à domicile,

Le 14.12.76, l'enfant entre à l'hôpital, comateux, avec état de mal convulsif évoluant depuis une demi-heure, bradypnée, encombrement laryngé, hyper-reflectivité, hypotonie, T.A. à 11,5/7, tachycardie sans trouble du rythme ; quelques heures avant, il se plaignait de troubles visuels, céphalées, nausées.

Le ionogramme donnait : Na 145 mEq/l, K 3,6 mEq/l, Cl 106 mEq/l, RA 25,5 mEq/l, protéines 71 mg/l, urée 1,90 g/l, glycémie 1,39 g/l, Ca 100 mg/l, P 63 mg/l.

Le 15.12, le fond d'oeil montrait des papilles bien limitées de couleur normale ; l'électro-encéphalogramme montrait la persistance de perturbations identiques à celles signalées le 24.11.76, mais moins accentuées.

L'état s'améliorait après un épisode d'acidose respiratoire, sans séquelles ; le traitement institué était : Valium, Gardéнал, Mannitol 10 %, Synacthène, oxygène.

III) Dans les antécédents, on note en dehors des intolérances médicamenteuses récentes déjà décrites :

- l'insuffisance rénale, installée depuis 1972. En Mars 73 sont notés des signes de déshydratation, hyposmolalité et en Mars 73, urée à 0,7 g/l, en Mars 76, urée à 1,03 g/l, créatinine à 0,7 mg/l, en Mars 76, urée à 1,03 g/l, créatinine à 0,7 mg/l.

- des traitements antérieurs avec d'autres ruinolones :

NEGRAM 2 fois huit jours à l'âge de 2 mois bien supporté et 3 fois dix jours à l'âge de 4 ans 8 mois bien supporté

ACETOPHENOL 10 mg/kg à l'âge de 2 ans, arrêté dès le 1er épisode de troubles visuels, provoquant un certain état confusionnel.

- Enfin le Bactrim devait être aussi abandonné pour avoir donné une réaction d'érythrodermie.

Donc tableau de coma avec état de mal convulsif, évoluant sans séquelles, attribué à une intoxication à l'acide pipémidique chez un enfant porteur d'insuffisance rénale avec polysensibilité médicamenteuse, ayant présenté trois semaines auparavant un accident neurologique imputé à un autre médicament laissant persister des signes électro-encéphalographiques.

Les troubles secondaires rapportés chez l'adulte sont cliniques, la tolérance biologique étant parfaite :

- Pour l'acide oxolinique (UROTRATE) ; manifestations digestives à type d'épigastralgies et de brûlures gastriques, ayant obligé à un changement de présentation galénique bien mieux supportée (69),
- Pour l'acide pipémidique (PIPRAM) ; intolérance gastrique, rash allergique ou simple prurit. Le traitement est possible chez l'insuffisant rénal si la clearance de la créatinine est supérieure à 10 ml/mn, bien supporté. Par ailleurs, il ne passe pas dans le lait maternel (56).

Enfin, toutes les quinolones sont déconseillées dans les trois premiers mois de la grossesse bien qu'aucun effet tératologique n'ait été mis en évidence.

F - TOLERANCE CLINIQUE ET EXPERIMENTALE CHEZ L'ANIMAL :

- 1) En médecine vétérinaire, il apparait sur le plan de la tolérance une plus grande sensibilité du chien par rapport à d'autres animaux comme le rat, le singe, et à doses équivalentes, par rapport à l'homme.

L'acide nalidixique a les mêmes indications que chez l'homme.

Une simple dose de 50 mg/kg peut produire des troubles neurologiques chez le chien ; une dose de 100 à 200 mg/kg/jour per os peut être létale en cinq jours pour cet animal (71,16).

Un journal vétérinaire anglais (18) rapporte des troubles du comportement chez le chat pour 20 mg/kg dans le traitement d'une cystite.

Il est précisé que les Laboratoires Winthrop déconseillent l'utilisation de l'acide nalidixique chez le chien et le chat, car à des doses supérieures à 50 mg/kg et proportionnellement à la dose, apparaissent salivation, vomissements, agitation avec mouvements cloniques brefs des extrémités ; à 200 mg/kg, apparaissent des convulsions, à 400 mg/kg les symptômes d'intoxication sont irréversibles et la mort survient par insuffisance respiratoire, alors que l'auteur note que la dose maximum tolérée par le singe est de 900 mg/kg.

Enfin, il précise que les symptômes décrits chez le chat ont disparu sans séquelles, et qu'une dose quotidienne diminuée de moitié (12 mg/kg) en plusieurs prises a été efficace sans aucun effet secondaire.

- 2) Différentes expertises toxicologiques chez l'animal adulte confirment la moindre tolérance du chien.

- SULLIVAN (62) a rapporté les effets d'administration quotidienne d'acide nalidixique à des chiens pendant un an. En plus des troubles déjà cités, dans le groupe des chiens traités à 50 mg/kg/jour, la prise de poids est ralentie par rapport aux animaux témoins.

Les examens hématologiques sont normaux durant cette étude, exceptée une légère élévation des phosphatases alcalines, des transaminases SGPT et du cholestérol total chez un des deux chiens de chaque groupe traités respectivement à 12,5, 25 et 50 mg/kg/jour après 1 mois de traitement, et de façon transitoire.

Les analyses histologiques sont normales. Les prélèvements tissulaires s'avèrent d'aspect normal, il n'est cependant pas évoqué l'état des cartilages articulaires.

- Ces expérimentations ont été reprises par le Professeur CAUJOLLE (9) expert toxicologue, chez l'animal adulte, confirmant que "l'action toxique offre des différences nettes d'intensité suivant les espèces ;

= mais, quelque soit l'espèce considérée, l'acide nalidixique exerce des effets prompts ;

= aucune action toxique à longue échéance n'a été observée".

Des essais accomplis en utilisant la voie parentérale, il ressort que l'acide nalidixique se comporte comme un agressif des centres respiratoires supérieurs ; troubles se manifestant à des doses intraveineuses très importantes.

3) Enfin, la seule expérimentation relatant une surveillance osseuse radiologique chez le jeune animal est réalisée en 1965 par les chercheurs des Laboratoires Winthrop (15) avec de jeunes singes rhésus.

Cette étude confirme la bonne tolérance de cet animal. L'absence de toxicité ostéo-articulaire est jugée :

- à partir de radiographies du bassin et des os longs chez quatre jeunes singes traités pendant 12 mois à la dose de 100 mg/kg/jour, comparées à celles de deux singes témoins, à 2, 4, 6, 8 et 12 mois d'expérience
- et à l'autopsie

Les conclusions étaient les suivantes :

- prise de poids plus rapide chez les animaux traités
- constantes hématologiques normales, dont les phosphatases alcalines, le cholestérol et les transaminases SGPT
- radiographies normales
- aucune anomalie histologique attribuée à l'acide nalidixique

Donc, les différentes expérimentations ne montraient aucune toxicité tissulaire chronique. La découverte des lésions articulaires du jeune chien Beagle fera reprendre ces expérimentations, chez l'animal en période de croissance.

LESIONS OSTEO-ARTICULAIRES CHEZ L'ANIMAL

A - DESCRIPTION DES LESIONS :

1°) C'est au cours de l'étude de la toxicité chronique de leur produit, l'acide pipémidique, que les Laboratoires Roger Bellon ont mis en évidence courant 1976 l'apparition de douleurs à la marche et d'épanchement articulaires au niveau des membres de jeunes chiens Beagles âgés de 4 à 6 mois.

Ceux-ci faisaient partie d'un lot de chiens traités pendant 4 à 8 jours à la dose de 100 mg/kg/jour administrée per os.

2°) A l'autopsie, une fois les articulations ouvertes, le liquide articulaire n'était pas un exsudat inflammatoire normal, mais un liquide relativement acellulaire.

- macroscopiquement apparaissent nettement délimitées des érosions de la surface articulaire,
- microscopiquement il n'y a pas de réaction inflammatoire mais une accumulation de chondrocytes autour des lésions.

3°) Des observations ultérieures (par le Laboratoire Winthrop) dans d'autres espèces et avec l'acide nalidixique, précisent deux types de lésions observées, isolées ou associées, variables en nombre et en volume (cf. tableau V et Schéma VI).

- des érosions : usure du cartilage articulaire avec en général une empreinte de friction, de forme ovale, et parfois présence de fragments cartilagineux,
- des excroissances : épaissement ou décollement du cartilage : petits épaissements "vésiculaires", de 2 à 3 mm chez le lapin, jusqu'aux épaissements de forme arrondie type "ampullaire" de 4 à 17 mm chez le chien ;

Traitement	ARTICULATIONS			SCAPULO- HUMERALE (épiphyse sup. de l'humérus)	HUMERO-RADIO CUBITALE (épiphyse inf. de l'humérus)	COXO-FEMORALE (épiphyse sup. du fémur)	FEMORO-TIBIALE		
	Sexe	Marque	Patte				Epiphyse inférieure du fémur		Epiphyse supérieure du tibia
							Condyle	Tête de la trochanlée	
Acide Nalidixique 500 mg/kg V.O.	M	C ₁	D			x	xx		0
			G			x	xx		0
	F	C ₂	D		xx	Ox	xx		0
			G			x	xx		0
Acide Nalidixique 750 mg/kg V.O.	M	D ₁	D			00	xx		
			G			0	xx		0
	F	D ₂	D		000	xx	xx		0
			G		0000	Ox	xx		0
Acide Nalidixique 1000 mg/kg V.O.	M	E ₁	D				xx		
			G				xx		
	F	E ₂	D				xx/O		
			G				xx/O		
Acide Nalidixique 1000 mg/kg V.O.	M	E' ₁	D				0		
			G				0		
	F	E' ₂	D			0	xO		
			G				xx		
Acide Nalidixique 1000 mg/kg V.O.	M	E' ₁	D				xx		
			G				xx		
	F	E' ₂	D			0	xx		
			G				xx		

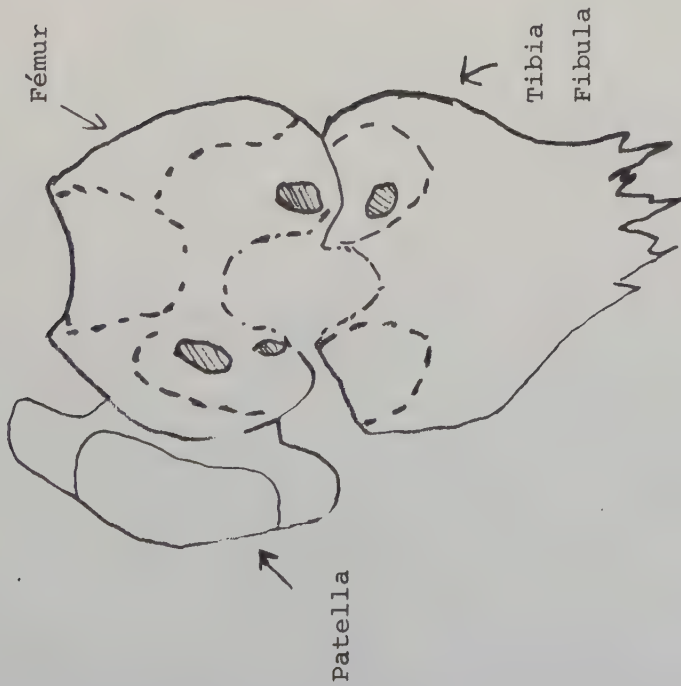
LAPINS FAUVE DE BOURGOGNE

X : EROSION

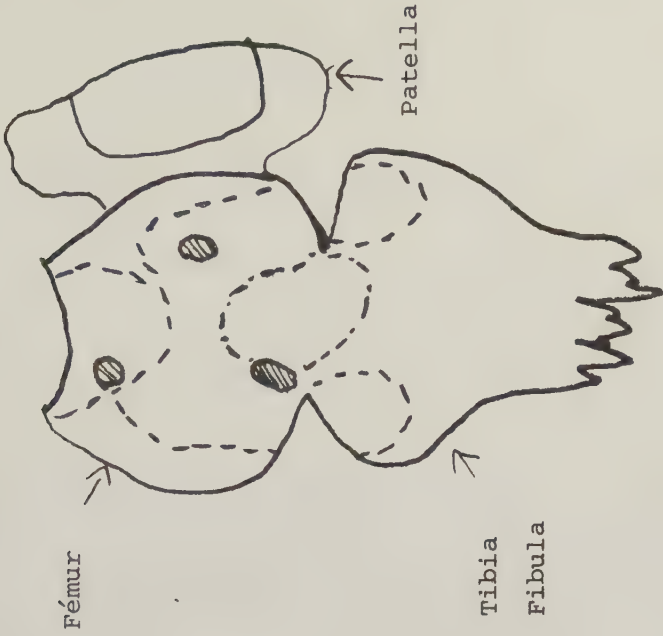
O : EXCROISSANCE

TABLEAU V : RESULTAT DE L'EXAMEN DES ARTICULATIONS DU LAPIN APRES
EXPOSITION A DES DOSES CROISSANTES D'ACIDE NALIDIXIQUE (Les Docteurs Wintrop)

GAUCHE



DROIT



= EROSION

SCHEMA VI: DU TYPE D'ATTEINTE DU CARTILAGE ARTICULAIRE CHEZ L'ANIMAL JEUNE APRES ADMINISTRATION

D'ACIDE NALIDIXIQUE (Laboratoire WINTHROP

- . isolées sur un plateau tibial ou sur un condyle fémoral,
- . allongées dans la gorge ou sur la lèvre de la trochlée de l'épiphyse inférieure du fémur,
- . en continuité ou non avec les zones érodées.

4°) La taille des érosions peut atteindre jusqu'à 8 mm de diamètre chez le lapin âgé de 7 semaines avec de fortes doses (1600 mg/kg/jour) et 10 mm chez le chien.

5°) Les articulations touchées sont les articulations portantes ; scapulo-humérales, huméro-radio-cubitales, coxo-fémorales et, fémoro-tibiales. Le tableau ci-joint (V) donne un exemple de répartition des lésions chez le lapin.

6°) Les chercheurs des Laboratoires Roger Bellon ont précisé les conditions des survenues de ces lésions :

- seules les articulations portantes sont lésées ; une patte immobilisée dans un plâtre afin que les articulations ne portent pas, le jeune chien ne développera pas de lésions à ce niveau, mais sur les autres articulations portant le poids du corps.
- seuls les animaux en période de croissance rapide des os longs présentent ces lésions, qui n'ont pu être provoquées chez l'animal adulte.

7°) Les autres quinolones ont été administrées par ces mêmes chercheurs dans les mêmes conditions, elles sont responsables de lésions identiques, ce sont au total les acides oxolinique, pipémidique, piromidique et nalidixique, avec un effet variable mais très proche. Seuls les effets de l'administration d'acide nalidixique sont ici étudiés.

B - EVOLUTION DES LESIONS :

À l'heure actuelle, nous ne disposons que de résultats d'une seule expérimentation sur la réversibilité des lésions.

Il s'agit d'un rapport d'octobre 1976 des Laboratoires Winthrop faisant état des effets d'un traitement à l'acide nalidixique chez le jeune lapin âgé de 8 semaines (64).

Deux groupes de 20 lapins sont partagés en cinq sous-groupes¹ thérapeutiques de 4 animaux chacun (2 mâles, 2 femelles), exposés à des doses croissantes pendant 28 jours ;

1 sous-groupe témoin

1 sous-groupe traité à 200 mg/kg/jour d'acide nalidixique

1 " " " à 400 mg/kg/jour " "

1 " " " à 800 mg/kg/jour " "

1 " " " à 1600 mg/kg/jour " "

- A 28 jours, la moitié des animaux, 1 mâle et 1 femelle de chaque sous-groupe est sacrifiée pour l'étude des articulations (cf tableau VII groupe I)

- L'autre moitié est conservée sous traitement pendant une nouvelle période de 28 jours, puis sacrifiée pour l'étude des articulations (cf. tableau VII groupe II)

Conclusion : La réversibilité des lésions semble acquise 28 jours après l'arrêt du traitement, sauf dans le sous-groupe thérapeutique exposé aux plus fortes doses (1600 mg/kg/j) où l'importance des lésions en conditionne vraisemblablement l'évolution, certaines disparaissent, d'autres persistent, cependant des études en cours semblent montrer que ces lésions seraient totalement réversibles et que, point essentiel, la couche profonde du cartilage n'est jamais atteinte.

Groupe thérapeutiques mg/kg/j	Groupe I : Lésions à 28 jours			Groupe II : Lésions à 56 jours		
	Sexe	Nombre total de lésions	coefficient* proportionnel à la surface	Sexe	Nombre Total de lésions	coefficient* proportionnel à la surface
1600	M	6	2 à 4	M	4	4 à 8
	M	7	1 à 8	F	4	2,5 à 8
	M	0	0	F	1	1,5
	F	0	0	F	0	0
800	M	1	1,5	M	0	
	M	3	3 à 5	M	0	
	F	3	3 à 8	F	0	
	F	3	2 à 5	F	0	
400	M	1	1,5	M	0	
	M	0		M	0	
	F	0		F	0	
	F	0		F	0	
200	M	1	7,5	M	0	
	M	0		M	0	
	F	0		F	0	
	F	0		F	0	
Témoin	M	0		M	0	
	M	0		M	0	
	F	0		F	0	
	F	0		F	0	

VII - ETUDE DE L'EVOLUTION DES LESIONS ARTICULAIRES (EROSION DU CARTILAGE
28 jours après l'arrêt d'un traitement à l'A.N. de 28 jours chez le jeune lapin.

GROUPE I -sacrifié après 28 jours de traitement

GROUPE II - Sacrifié après 28 jours de traitement puis 28 jours sans traitement (soit après 56 jours d'expérience)

(transmise par le Laboratoire Winthrop)

*produit du plus grand diamètre de la lésion par le plus petit.

C - HYPOTHESES PATHOGENIQUES :

A partir des lésions :

1°) Il est permis d'évoquer devant des lésions cartilagineuses de type mécanique, un modèle d'arthrose.

a) chez le chien (49), une section du ligament croisé antérieur provoque :

- en trois semaines, des modifications biochimiques typiques d'arthrose alors que l'apparence histologique du cartilage est encore normale (voir aussi 39)
- dès la cinquième semaine, les prémices de la prolifération chondrocytaire
- dans les trois mois des ulcérations du cartilage (surtout au niveau des condyles) et une ostéophytose importante et précoce (au niveau du tibia).

b) Une étude de cartilage de 52 chiens Beagle âgés de 2 ans par THOMPSON en 1975 (66), observant l'évolution histologique et enzymatique, après scarification des surfaces articulaires fémoro-patellaires, sur 1 à 110 semaines, rapporte les conclusions suivantes :

- La réparation du cartilage est nette quand la zone sous chondrale n'a pas été lacérée,
- Il n'y a pas de réponse enzymatique uniforme en fonction de l'importance du geste chirurgical,
- deux ans après le traumatisme il n'y a pas de dégénérescence macroscopique ou microscopique, évolutive, en niveau du cartilage (les traumatismes pouvant être insuffisants pour créer de tels troubles) et cliniquement il n'y avait pas de signe d'arthrose.
- Les articulations semblent avoir une sensibilité seuil au-dessus de laquelle les chondrocytes réalisent une cicatrisation si les

traumatismes ne sont pas massifs ou répétés.

- Une lacération au centre de la surface rotulienne guérit rarement, alors qu'en périphérie elle montre des signes de réparation.

Après administration d'acide nalidixique,

- les modifications biochimiques du cartilage permettraient de dépister une toxicité infra-chimique et de confirmer un phénomène proche de l'arthrose expérimentale ; les excroissances décrites pourraient-elles être assimilables alors à des ostéophytes ? (22).
- les lésions seraient réversibles chez le jeune animal par régénération tissulaire ; cependant certaines d'entre elles seraient susceptibles d'évoluer pour leur propre compte dans des conditions mécaniques défavorables, comme dans l'arthrose de hanche des dysplasie du jeune chien (37).

c) Par ailleurs, la structure du cartilage articulaire de la souris, du lapin et du chien, au microscope électronique, est semblable à celle de l'homme (70) ; bien qu'il existe des nuances dans l'évolution dégénérative de toute lésion cartilagineuse, entre les espèces, le matériel animal par sa facilité d'obtention est à la base des recherches pathogéniques de l'arthrose.

DONC : L'hypothèse est que certaines lésions infra-cliniques du cartilage pourrait s'aggraver après l'arrêt du traitement, malgré le pouvoir de réparation tissulaire du jeune, à la faveur de conditions mécaniques défavorables.

Les lésions articulaires évoluant alors comme des lésions d'arthrose, ce qui justifie les études radiologiques rétrospectives au niveau des articulations coxo-fémorales des enfants ayant subi un traitement par le NEGRAM.

2°) Un autre modèle d'arthrose chez l'animal est créé par l'injection intra-articulaire de Vitamine A (100.000 U 3 fois à 3 jours d'intervalle) (49), facteur fragilisant les membres lysosomiales qui libèreraient les enzymes lytiques des chondrocytes. La dégradation du cartilage suit le schéma classique d'arthrose d'évolution prolongée chez l'animal adulte.

On peut noter que :

- l'action directe de l'acide nalidixique en injection intra-articulaire pourrait être réalisée chez l'animal (l'effet n'en est pas connu de nous), et,
- que l'hypervitaminose A, comme la présence importante de carotène dans l'organisme, a d'autres points communs avec l'acide nalidixique ; elle provoque chez l'enfant des manifestations d'hypertension intra-cranienne avec céphalées, vomissements dans les formes aiguës et, troubles digestifs, irritabilité, prurit, bombement de la fontanelle dans les formes chroniques, à des taux plasmatiques de 400 à 6000 unités par 100 ml ; symptômes dont la pathogénie n'a pas été expliquée et qui sont hormis les signes osseux (hyperostose corticale), un diagnostic différentiel des intoxications par le NEGRAM chez le nourrisson.

3°) Une étude, reprise en compte actuellement pour l'étude de l'acide nalidixique, sur le cartilage articulaire du sujet exposé au lathyrisme chronique expérimental apportera peut être des éléments d'orientation.

Cependant le lathyrisme s'accompagne aussi d'atteinte des cartilages de conjugaison, ce qui ne semble pas (sauf confirmation précise) être le cas pour l'acide nalidixique. Une telle atteinte ferait envisager des troubles de croissance.

Certaines études rétrospectives en cours chez l'enfant sont faites dans ce sens, et nous-même, recherchons toute anomalie de croissance interférant avec un traitement chez l'enfant.

A partir des effets biologiques :

1°) L'acidose métabolique à long terme est connue pour avoir un effet osseux de résorption ostéoclastique ; chez l'enfant seules les acidoses tubulaires chroniques donnent des lésions osseuses. Par ailleurs, l'acidose qui accompagne les états d'insuffisance rénale chronique doit jouer un rôle à long terme dans la genèse des retards de croissance accompagnant ces états.

Cependant, l'acidose métabolique n'a aucun effet, à notre connaissance, même à long terme, sur les cartilages articulaires de l'enfant.

En serait-il différent des cartilages articulaires d'espèces animales exposées à de fortes doses d'acide nalidixique donc vraisemblablement à une acidose métabolique latente ?

2°) Les phénomènes allergiques évoqués dans les atteintes articulaires humaines dues au NEGRAM ne peuvent être retenues comme une loi générale chez l'animal.

La réponse dose-lésion chez l'animal (cf. plus loin - paragraphe D) ayant tous les caractères d'une réponse toxique, reproductible dans les mêmes conditions et dans la même espèce sur un autre échantillon.

Seule la toxidermie provoquée par le NEGRAM représente un phénomène de toxicité cellulaire chez l'homme. Le test de transformation lymphoblastique sont retrouvés négatifs dans tous les cas étudiés (54) éliminant une origine allergique (sensibilisation de type humorale ou cellulaire).

L'hypothèse mettant en cause les effets inhibiteurs de l'acide nalidixique sur la synthèse des acides nucléiques (65) peut être reprise en compte pour aborder la pathogénie des effets articulaires.

Un métabolite ou une substance intermédiaire crée un désordre dans la régulation de l'activité des chondrocytes ; à la faveur de deux facteurs simultanés :

a) le métabolisme actif du cartilage articulaire du jeune,

b) les sollicitations mécaniques sur celui-ci,

l'activité métabolique des chondrocytes s'accélèrent provoquant prématurément leur propre cytolysse ; les effets en sont la prolifération cartilagineuse voisinant avec des zones de destruction ; ces effets s'amenuisant après l'arrêt de l'administration du toxique, laissant place à une réparation tissulaire harmonieuse.

Ces hypothèses pathogéniques seraient insuffisantes sans la découverte d'un animal sensible, présentant un métabolisme proche de celui de l'homme.

D - RESULTATS ET EXPERIMENTATIONS DANS DIFFERENTES ESPECES ANIMALES ET HYPOTHESES TOXICOLOGIQUES :

a) But : Les expérimentations animales ont pour but de trouver un modèle qui se rapproche de l'homme quant au métabolisme de l'acide nalidixique, et d'établir si elle existe, une relation dose réponse chez ce modèle, (communication du Laboratoire Winthrop)

b) les expériences suivantes montrent le protocole et le résultat de l'administration de l'acide nalidixique, provoquant ou non les lésions du cartilage des articulations portantes :

Chez le rat - Laboratoire Winthrop : rats Cobs CD Charles. River
agés de 4 semaines

8 animaux témoins pendant 7 jours..., pas de lésions. 0/8 atteint.

8 animaux à 250 mg/kg/j X 7 jours , lésions chez 2/8

8 animaux à 500 mg/kg/J X 7 jours , lésions chez 4/8

8 animaux à 1000 mg/kg/j X 7 jours , lésions chez 7/8

Donc Relation-dose-réponse stricte :

- Laboratoires Roger Bellon : n'a pas pu reproduire de lésion chez le jeune rat (race non précisée)
- Laboratoires Dainippon : Rats âgés de 3 semaines
 - 1 groupe à 500 mg/kg/j X 18 jours, lésions
 - 1 groupe à 1000 mg/kg/j X 24 jours, lésions

Chez le singe : -Laboratoires Daïnippon : singes âgés de 8 à 10 mois

- 2 femelles et 2 mâles à 250 mg/kg/j ; lésions chez 4/4
- 2 femelles et 2 mâles à 500 mg/kg/j ; lésions chez 4/4

- Laboratoires Winthrop : singes rhésus dans leur 1ère semaine,
 - 4 animaux à 100 mg/kg X 12 mois ; pas de lésion
 - 2 animaux témoins pendant 12 mois ; pas de lésion

Chez la souris : - Laboratoires Winthrop ; souris CD₁ Cobs Charles River
âgées de 4 semaines

- 10 témoins
- 10 animaux à 250 mg/kg/j X 7 jours
- 10 animaux à 500 mg/kg/j X 7 jours aucune lésion
- 10 animaux à 1000 mg/kg/j X 7 jours

Chez le lapin ; - Laboratoires Winthrop : lapins âgés de 4 semaines
(Fauves de Bourgogne)

- 4 témoins, pas de lésion, soit 0/4 atteint
- 4 animaux à 250 mg/kg/j X 5 jours, pas de lésion, soit 0/4 atteint
- 4 animaux à 500 mg/kg/j X 5 jours, lésions **chez 3/4**
- 4 animaux à 750 mg/kg/j X 5 jours, lésions **chez 3/4**
- 4 animaux à 1000 mg/kg/j X 5 jours, lésions **chez 4/4**

Relation dose-réponse, non stricte quant à l'intensité des lésions
et au nombre d'articulations touchées

- Laboratoires Roger Bellon : lapins âgés de 7 semaines,
 - à 250 mg/kg/j X 3 jours : pas de lésion
 - à 500 mg/kg/j X 3 jours : pas de lésion

à 700 mg/kg/j X 3 jours : apparition de lésions
 à 750 mg/kg/j X 3 jours : lésions
 à 900 mg/kg/j X 3 jours : lésions
 à 1200 mg/kg/j X 3 jours : lésions
 à 1500 mg/kg/j X 3 jours : lésions

Chez le chien Beagle : - Laboratoires Winthrop : chiens âgés de 4 mois

2 mâles et 2 femelles à 50 mg/kg/j X 7 jours : pas de lésion, soit 0/4 atteint
 2 mâles et 2 femelles à 100 mg/kg/j X 7 jours : lésions chez 4/4
 2 mâles et 2 femelles à 250 mg/kg/j X 7 jours : lésions chez 4/4
 2 mâles et 2 femelles à 500 mg/kg/j X 7 jours : lésions chez 4/4

Pas de relation dose-réponse :

- Laboratoires Roger Bellon : chiens âgés de 2 à 8 mois
 à 1 mois , 1 chien à 100 mg/kg/j X 7 jours ; lésions
 à 3 mois $\frac{1}{2}$, 5 chiens à 250 mg/kg/j X 7 jours : lésions
 5 chiens à 500 mg/kg/j X 3 jours : lésions
 5 chiens à 1000 mg/kg/j X 1 jour : lésions
 à 8 mois, 1 femelle à 250 mg/kg/j X 4 jours, puis ultérieurement
 à 200 mg/kg/j X 4 jours : pas de lésion
 à 2 mois $\frac{1}{2}$, des chiens mâles à 30 mg/kg/j X 90 jours : lésions
 apparaissant chez un certain nombre d'entre eux (non précisé)

Conclusions :

- 1°) A l'intérieur d'une même espèce (rat, singe) certaines races semblent plus sensibles,
- 2°) Chez le rat la relation dose-réponse est établie,
- 3°) La souris ne présente aucune lésion,

- 4°) Chez le lapin la relation dose-réponse n'est pas stricte,
- 5°) La plus grande sensibilité du chien est confirmée avec intolérance sur le plan général dès les faibles doses et apparition précoce des lésions (dose double de la dose thérapeutique moyenne chez l'homme), sans relation dose-réponse.

c) L'administration des autres quinolones, acide oxolinique, pipémidique et piromidique, par le Laboratoires Roger Bellon, apporte les mêmes conclusions, seules les doses seuils sont variables suivant les produits pour une même espèce ; par exemple l'apparition de lésions fraîches chez le lapin se voit à 250 mg/kg/j d'acide pipémidique alors que l'acide nalidixique en donne entre 500 et 700 mg/kg/jour.

d) Différences du métabolisme de l'acide nalidixique suivant les espèces

Le Laboratoire Winthrop a étudié dans les différentes espèces et aux différentes doses, les concentrations plasmatiques d'acide nalidixique et d'acide hydroxynalidixique, leurs taux urinaires et ceux de l'acide carboxynalidixique, sous forme libre et conjuguée.

Leurs premières constatations sont les suivantes :

- 1°) L'acide nalidixique a, chez l'homme, la demi-vie la plus faible (proche de celle de souris, espèce qui ne présente pas de lésion, voir tableau VIII)
- 2°) L'homme a un métabolisme différent de celui du chien (espèce la plus vulnérable) qui excrète dans les urines une majorité de métabolites oxydés à longue demi-vie plasmatique (acides hydroxynalidixique et carboxynalidixique, conjugués ou non, représentant 94 % des métabolites urinaires, contre 40 % chez l'homme. Voir tableau IX)

	ESPECES									
	Homme		Souris		Chien		Lapin		Rat	
Dose mg/kg	15	30	50	500	50	500	100	1000	100	1000
$t_{1/2}$ N.A. (heures)	0.8	1.1	*	4.9	1.1	7.0	6.8	4.4	5.0	24
$t_{1/2}$ H.N.A. (heures)	2.0	**	2.4	5.4	5.4	6.1	*	5.9	22.6	24

* taux non dosable

** mesure non effectuée

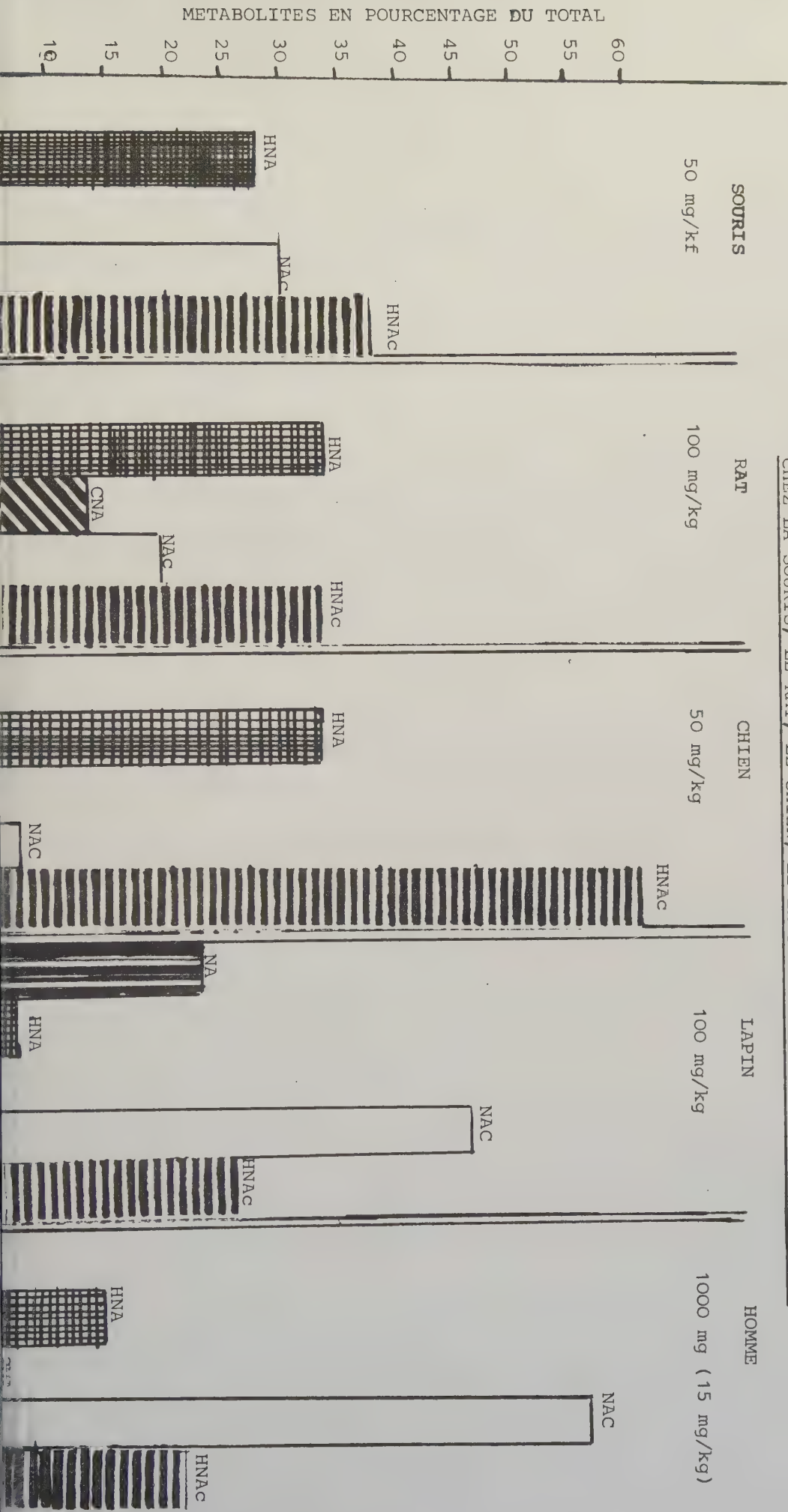
$t_{1/2}$ = demi-vie plasmatique

VIII - DEMI-VIE COMPAREES DE L'ACIDE NALIDIXIQUE ET OXYNALIDIXIQUE

(Laboratoire WINTHROP)

NA = Acide nalidixique
HNA = Acide hydroxynalidixique
CNA = Acide carboxynalidixique

TABEAU IX
REPRESENTATION GRAPHIQUE DES METABOLITES URINAIRES DE 24 HEURES
CHEZ LA SOURIS, LE RAT, LE CHIEN, LE LAPIN ET L'HOMME APRES DOSE UNIQUE



3°) Le pouvoir de compensation suivant les espèces (chapitre IX) se traduit pas en relation avec la volatilité du produit.

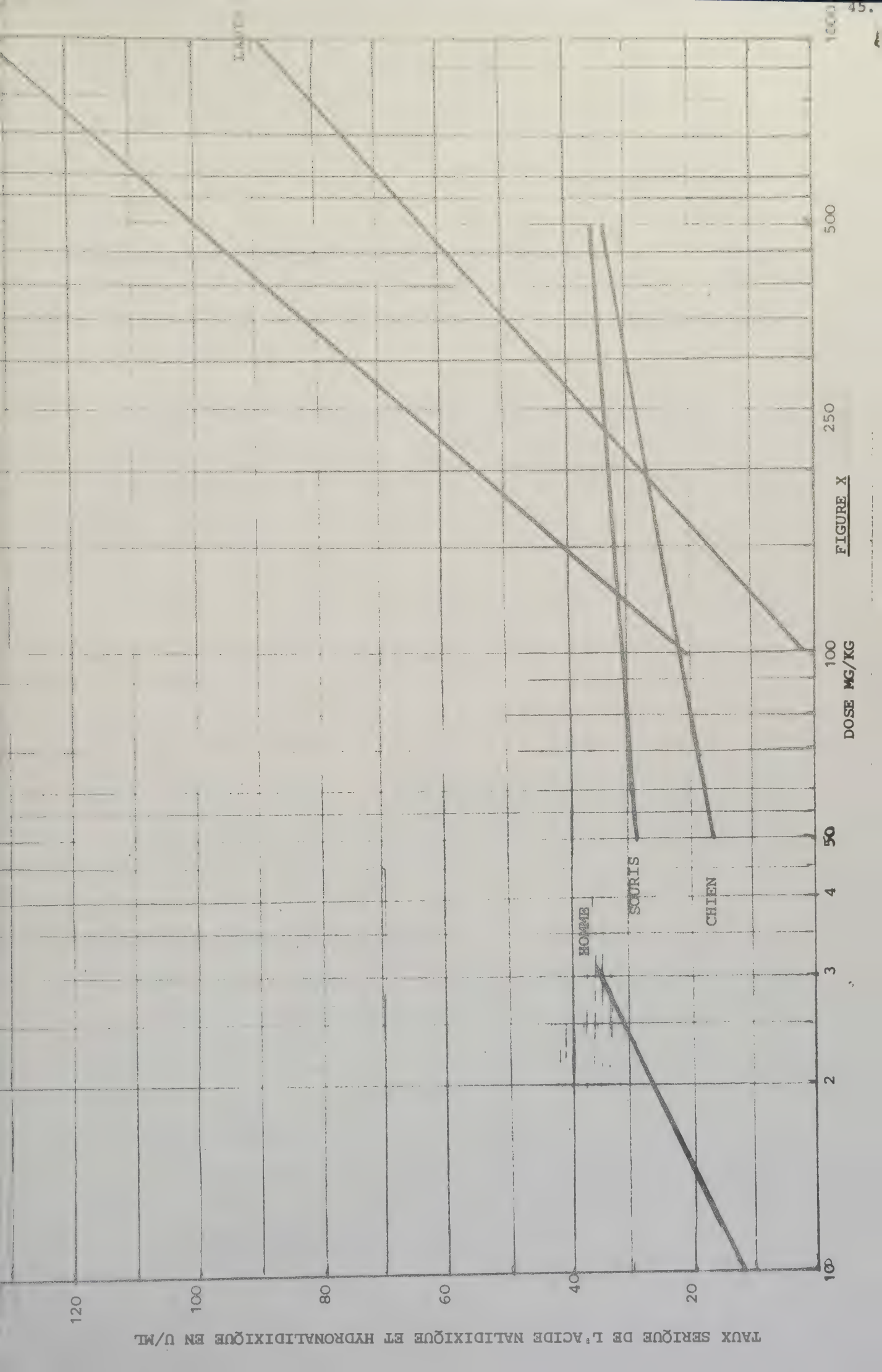
4°) Le diagramme des métallures volatiles (Tableau I) est propre au lapin (22 à ces métallures moyennes chez les autres).

Chez le lapin, malgré une demi-vie plus longue que chez l'homme ainsi que chez le rat, le taux plasmatique des sels toxicochimiques et organochimiques a été apprécié au cours après l'administration de doses équivalentes d'acide collidique ; pour les deux correspondances au seuil d'apparition des lésions, ce taux est de 64 µg/l (extrapolé pour les deux espèces, (lapin, 30 µg/kg/poise) (rat, 25 µg/kg/poise) cf. figure 1.

Le taux plasmatique de 64 µg/l extrapolé à l'homme détermine une dose seuil d'apparition des lésions à 120 µg/kg/poise (sans tenir compte de la dose métallurgique moyenne de 11 µg/kg/poise) cf. figure 2.

Les taux plasmatiques trouvés chez la souris, quelque soit la dose administrée, sont toujours inférieurs à ce taux plasmatique seuil, (la souris ne présente pas de lésions) ; pour la chienne fait exception avec apparition des lésions pour des taux trois fois plus faibles environ que chez le rat et le lapin (ce qui extrapolé à l'homme malgré des métallures très différents, correspond aux doses thérapeutiques nouvelles).

5°) L'étude comparative des métallures d'apparition pas d'éléments chimiques, ce qui permet de la recherche d'une éventuelle entente toxicologique chez l'animal, suivant les critères d'apparition communs à toutes les espèces.



E - CRITERES D'UNE EVENTUELLE APPARITION CHEZ L'HOMME :

Plusieurs points sont à retenir comme circonstances d'apparition des lésions chez l'animal.

- 1°) Les manifestations des troubles articulaires sont cliniques : boiterie, épanchement (celles qui en ont occasionné la découverte)
Par ailleurs, les manifestations biologiques éventuelles ne sont pas connues de nous.
- 2°) Promptitude de ces manifestations, apparaissant en cours de traitement.
- 3°) Les doses les plus élevées augmentent le risque d'apparition des lésions.
- 4°) Les articulations concernées sont les articulations supportant le poids du corps.
- 5°) Les lésions n'apparaissent **que** chez les animaux en période de croissance.
- 6°) Les lésions concernent le cartilage articulaire et ont une tendance à la réparation après l'arrêt du traitement ; les cartilages de croissance ne semblent pas affectés.

L'étude rétrospective chez l'enfant aura les caractères suivants :

- 1°) Etude clinique pendant le traitement orientée vers la symptomatologie ostéo-articulaire, et après traitement, en supposant que des lésions infra-cliniques au début, se révèlent ultérieurement, à la faveur de la pression du poids du corps. Cette étude comprendra celle des troubles de la croissance staturo-pondérale.
- 2°) Etude à différentes périodes du développement de l'enfant :
 - en bas-âge, où les troubles secondaires connus sont plus fréquents ; cependant à cet âge les articulations ne sont pas portantes.
 - à tout âge, dont celui de la puberté.

- 3°) Etude des cas où sont favorisés de hauts taux sériques ; surdosages accidentels ou non, insuffisance rénale.
- 4°) Etude des articulations des membres inférieurs ; soit le genou (avec le rôle que pourrait jouer une éventuelle atteinte des épiphyses fertiles), soit la hanche, retenue dans notre étude, pour les conséquences à son niveau de lésions articulaires au long cours.
- 5°) Le retentissement biologique de telles lésions articulaires n'étant encore pas connus de nous chez l'animal, nous relèverons cependant les anomalies du métabolisme phospho-calcique et surtout le taux des phosphatases alcalines, pour deux raisons :
- Dans l'espérimentation animale, chez le chien adulte SULLIVAN (62) a noté une augmentation des phosphatases alcalines, transitoires non retrouvée chez le jeune singe (cf. Tolérance chez l'animal, chap. I) ; celles-ci étaient accompagnées d'augmentation des transaminases SGPT et du cholestérol (évoquant une origine hépatique).
 - Dans les cas de réaction arthritique allergique rapporté par BAILEY (3) chez une jeune femme, le taux des phosphatases alcalines est le double du taux normal (cf. Effets secondaires chez l'homme Chap. I), sans qu'une interprétation en soit donnée.

Ces caractéristiques seront à la base des études retrospectives qui sont entreprises chez l'enfant depuis la découverte des lésions articulaires du jeune animal, et qui font l'objet du chapitre suivant.

RECHERCHE DE LESIONS OSTEO-ARTICULAIRES CHEZ L'ENFANT

CHOIX DES DOSSIERS A ETUDE

Sur environ 300 malades hospitalisés dans le Service de Pédiatrie (Professeur MONNET - Pavillon S, Hôpital Edouard Herriot, Lyon), depuis les porteurs d'une infection urinaire, une centaine ont eu un traitement par le NEGRAM, entre autres anti-infectieux.

Seuls les dossiers ont été retenus car ils comportent les indications précises sur la prise effective du traitement, souvent poursuivi en ambulatoire, et des comptes-rendus de consultations ou hospitalisations ultérieures permettant de faire une étude rétrospective sans reconvoquer l'enfant.

Sur ces dossiers permet de connaître l'état clinique, et pour 46 d'entre eux, l'état radiologique des coxo-fémorales, le plus souvent avant, pendant et après traitement.

On relève dans chaque dossier les éléments thérapeutiques, cliniques, biologiques et radiologiques, susceptibles de varier à l'administration du NEGRAM, en particulier ceux intéressant l'appareil ostéo-articulaire, selon les critères définis précédemment, d'une éventuelle apparition chez l'homme (fin du chapitre II).

1°) La thérapeutique

Il est nécessaire de connaître la dose de NEGRAM rapportée au kilo de poids, les dates et la durée du traitement ; ceci définit trois types d'administration :

- des doses thérapeutiques (56 dossiers) de 20 à 100 mg/kg
 - un surdosage par erreur thérapeutique (1 cas:n° 6)
 - et une ingestion massive accidentelle (1 cas:n° 15)
- tous deux supérieurs à 100 mg/kg

Les thérapeutiques associées sont précisées quand elles existent ; le plus souvent, chez le nourrisson, est associée la vitaminothérapie D et C ; dans 1 cas (n° 6), l'acide acétylsalicylique comme anti-thermique ; dans 1 cas (n° 17) de comitialité, un barbiturique.

Il n'y a pas d'association simultanée avec un autre anti-infectieux ou antibiotique.

Le type d'administration est toujours le même, soit courte sur dix jours, soit longue par cures de dix jours répétées tous les mois en alternance avec deux autres produits anti-infectieux de dix jours chacun.

La prise per os se fait soit en suspension chez le petit nourrisson, soit en comprimé, en quatre prises quotidiennes sauf ingestion massive accidentelle.

2°) Les éléments cliniques :

- L'âge auquel est administré le traitement, donne l'ordre de classement des dossiers dans les groupes définis plus loin ; il est un facteur favorisant les manifestations d'intolérance avant 3 mois.
- Sont précisés : le sexe et le développement staturo pondéral : la pathologie associée à l'infection urinaire ou prédisposant à celle-ci ; elle justifie dans certains cas de longues périodes de traitement, souvent à titre prophylactique contre l'infection urinaire, c'est le cas des uropathies malformatives, avant ou après le geste chirurgical.

- D'autres affections intercurrentes sont susceptibles d'influencer le métabolisme du médicament ; insuffisance rénale : de favoriser la survenue d'effets secondaires ; allergies, accident neurologique antérieur de jouer un rôle essentiel dans le retard de croissance ; intolérance au gluten (n° 45) : de perturber le métabolisme phosphocalcique ; rachitisme carenciel commun (N° 32).

D'après ces deux éléments, clinique et thérapeutique, les enfants présentent donc les caractéristiques suivantes :

- a) Sexe masculin : 23 cas
Sexe féminin : 37 cas
- b) Age du traitement :
Moins de 3 mois : 10 cas
Entre 3 mois et 1 an : 13 cas
Entre 1 an et 3 ans : 10 cas
Entre 3 ans et 8 ans : 17 cas
Entre 8 ans et 12 ans : 13 cas
- c) Insuffisance rénale : 5 cas
- d) Effets secondaires : 5 cas
- e) Doses maximum quotidiennes, par enfant, rapportées au kilo de poids corporel :
Entre 20 et 70 mg/kg : 50 cas
Entre 70 et 100 mg/kg : 6 cas
Supérieure à 100 mg/kg : 2 cas
Non précisée : 2 cas
- f) Nombre de jours total d'administration par enfant :
10 jours et moins : 15 cas
Entre 11 et 69 jours : 31 cas
Entre 70 et 140 jours : 12 cas
Plus de 140 jours : 2 cas

N.B. : Le tableau X1 renvoie aux numéros des dossiers correspondants aux éléments cliniques qu'il présente. (page 53).

3°) Les éléments biologiques

Les données biologiques permettent de préciser le diagnostic clinique ou la recherche d'effets ostéo-articulaires dans trois situations :

- . appréciation de l'insuffisance rénale
- . contrôle des effets secondaires métaboliques
- . dépistage des troubles du métabolisme phospho-calcique

Les seuls troubles du métabolisme phospho-calcique avec élévation des phosphatases alcalines sont notés dans un contexte de carence en vitamine D (dossiers 29 et 32) connue avant l'administration de NEGRAM.

4°) Les éléments radiologiques

Le choix de l'articulation coxo-fémorale est justifié par le retentissement d'éventuelles lésions du cartilage articulaire, et aussi par la facilité des contrôles radiologiques rétrospectifs, car, ont été pratiqués un grand nombre de clichés au cours des examens urologiques concomitants aux traitements anti-infectieux urinaires. Donc sera réalisée l'étude de radiographies du bassin visualisant le retentissement sur les éléments osseux, cotyle, noyau fémoral, de lésions de cartilage, en les comparant avant, pendant, et après le traitement.

En conclusion, la présence de radiographies et le délai qui les a séparés du traitement, à plus ou moins long terme, ont fait regrouper les observations en trois parties :

Groupe I : 27 observations cliniques et radiologiques pendant le traitement et plus de 6 mois après le début de celui-ci.

Groupe II : 14 observations cliniques et radiologiques pendant le traitement et moins de 6 mois après le début de celui-ci.

Groupe III : 19 observations cliniques pendant le traitement et après celui-ci.

N.B. Le traitement peut consister en une seule cure de 10 jours ou en de nombreuses cures espacées, dans ce cas le début du traitement correspond à la 1ère cure.

B - RESULTATS :

- Le tableau XI renvoie aux numéros d'observations correspondantes pour les groupes I, II et III. Le tableau XII donne les résultats détaillés du Groupe III.
- Résumé des observations de chaque groupe.

1°) La présentation des résultats se fait comme suit, pour les groupe I et II,

- . L'âge cité est celui de l'enfant au début du traitement par le NEGRAM.
- . l'indication qui suit celle de l'âge, est celle du terrain sur lequel survient l'infection urinaire, ou, nécessitant un traitement prophylactique d'une telle infection.
- . Les doses sont rapportées à l'unité de poids ; ce sont les doses quotidiennes 4 fois la prise unitaire. "T" est l'abréviation de "Traitement".

* Anomalies observées : il s'agit du résultat des observations cliniques, radiologiques, (radiographie du bassin de face), et de la croissance staturo-pondérale.

ES	RS	TERRAIN FAVORISANT LA SURVENUE D'EFFETS SECONDAIRES ET DOSES ACCIDENTELLEMENT ELEVEES (supérieures à 100 mg/kg/jour)	EFFETS SECONDAIRES AUTRES QUE OSTEO-ARTICULAIRES	ANOMALIES OBSERVEES
				- cliniques, ostéo-articulaires - ou radiologiques, coxo-fémorales.
		âge : 15 jours	0	Aucune anomalie clinique ou radiologique observée dans ce groupe (1 à 27, pendant et plus de 6 mois après le début du traitement) <u>GROUPE I</u> (Les retards détaillés majeurs indépendants du traitement, ne se rencontrent que dans les cas d'insuffisance rénale).
		âge : 2 mois prématurité	Etat de choc avec acidose métabolique	
		âge : 1 mois	0	
		Insuffisance rénale	0	
		âge : 2 mois	0	
		200 mg/kg x 1 jour 150 mg/kg x 14 jours	Etat de choc avec acidose Anorexie (eruption fébrile)	
		0	0	
		Insuffisance rénale	hypertension intra-crânienne crise convulsive	
		Insuffisance rénale	0	
3		0	0	
		Insuffisance rénale	0	Aucune anomalie clinique ou radiologique observée dans ce groupe (28 à 41, pendant et moins de 6 mois après le début du traitement) <u>GROUPE II</u>
		130 mg/kg en 1 prise	Somnolence, anorexie, vomissement	
		0	0	
		0	0	
		Insuffisance rénale	0	
		âge : 2 mois	0	
		âge : 3 mois	hypertension intracrânienne	
		0	0	
		âge : 1 mois ½	0	
		âge : 2 mois	0	
		âge : 2 mois	0	Aucune anomalie clinique observée dans ce groupe (42 à 60 pendant et après le traitement, sans examens radiologiques) <u>GROUPE III</u>
		0	0	

TABEAU XI - TABEAU DONNANT LE RESULTAT DE L'INVESTIGATION CLINIQUE ET RADIOLOGIQUE DE 60 CAS D'ENFANTS TRAITES PAR LE NEGRAM, A LA RECHERCHE D'EVENUELS EFFETS SECONDAIRES AU TRAITEMENT.

Groupe I : 27 observations cliniques et radiologiques pendant et plus de 6 mois après le début du traitement.

N° 1 (2506) : garçon âgé de 15 jours,
sans uropathie.

T = 60 mg/kg soit 240 mg/jour pendant 10 jours :

→ pas d'anomalie observée* pendant le traitement,
ni 7 mois après, avec apparition normale des noyaux
fémoraux.

N° 2 (12006) : Fille âgée de 2 mois,
prématurée, avec uropathie.

.T = prise unique de 85 mg/kg soit 250 mg suivie d'un
état de choc avec acidose métabolique.

→ les radiographies du bassin pratiquées trois jours
après sont normales ; 5 ans après, il n'y a pas
d'anomalie observée*

(Observation détaillée plus loin, au paragraphe :
tolérance générale).

N° 3 (3324) : Garçon âgée de 1 mois,
sans uropathie.

. T = 100 mg/kg soit 500 mg/j en 2 cures de 10 jours
puis 82 mg/kg soit 500 mg/j pendant 10 Jours
puis 52 mg/kg soit 500 mg/j en 4 cures de 10 jours

→ Il n'y a pas d'anomalie observée* en cours de
traitement, ni 8 mois après le début, avec apparition
normale des noyaux fémoraux.

N° 4 (5441) : Garçon âgé de 1 mois au premier traitement et de 3 ans
au deuxième,

avec uropathie, et entre les deux traitements installation
d'une insuffisance rénale.

. T = 1er - 100 mg/kg soit 500 mg/j en 2 cures de 10 jours
2ème- 100 mg/kg soit 1000 mg/j en 6 cures de 10 jours

→ Il n'y a pas d'anomalie observée* pendant le traitement, ni 14 mois, ni 4 ans après le début du premier traitement, hormis l'hypotrophie préexistante à celui-ci et retrouvée après, du même ordre de grandeur (moins trois déviations standard).

(observation détaillée plus loin, au paragraphe : Etude de la fonction rénale).

N°5 (11468) : Fille âgée de 2 mois, avec uropathie.

. T = 60 mg/kg soit 300 mg/j en 4 cures de 10 jours.

→ Il n'y a pas d'anomalie observée* pendant le traitement ni 2 ans après.

N°6 (9812) : Fille âgée de 4 mois au 1er traitement,

de 8 mois à l'occasion d'une ingestion

accidentelle, et de 9 mois au dernier traitement avec uropathie.

. T = 1er - 50 mg/kg soit 500 mg/j en 4 cures de 10 jours

2ème- 200 mg/kg soit 1500 mg/j en 12 heures suivi d'un état de choc avec détresse respiratoire et acidose,

3ème- 150 mg/kg soit 1250 mg/j pendant 14 jours à sont notés : anorexie, petite poussée fébrile, éruption discrète.

→ Il n'y a pas d'autres anomalies observées* en cours de traitement ni 16 mois après le début du premier traitement.

(observation détaillée plus loin, au paragraphe : tolérance générale).

N°7 (16148) : Fille âgée de 7 mois, avec uropathie.

. T = 60 mg/kg soit 30 à 60 mg/j en 9 cures de 10 jours

→ Il n'y a pas d'anomalie clinique observée en cours de traitement (absence de radiographie) ni clinique, ni radiologique, 17 mois après le début de celui-ci.

N° 8 (6736) : Garçon âgé de 10 mois, avec uropathie.

. T = 100 mg/kg soit 1000 mg/j en 9 cures de 10 jours

→ Il n'y a pas d'anomalie observée* en cours de traitement, ni en fin de traitement (21 mois après le début), ni 7 ans après le début.

N° 9 (2257) : Garçon âgé de 6 mois au début du premier traitement, de 3 ans au deuxième, de 10 ans au troisième, porteur d'une urétéro-hydronéphrose droite sur rein unique, avec installation progressive d'une insuffisance rénale.

.T = 1er - 50 mg/kg soit 300 mg/j en 4 cures d'environ 10 jours, à la troisième cure (âge: 8 mois) épisode d'hypertension intracrânienne, à la quatrième cure, (âge: 9 mois) crise convulsive hyperthermique.

2ème = 50 mg/kg soit 1000 mg/j en 7 cures de 10 Jours

3ème = 50 mg/kg soit 1000 mg/j pendant 10 jours

→ Il n'y a pas d'anomalie observée* sur le plan ostéo-articulaire, au cours des différents traitements, ni 11 ans après le début du premier, sinon l'inflexion de la courbe de taille évoluant de moins une déviation standard à moins une et demi, entre l'âge de 1 et 10 ans parallèlement à la progression de l'insuffisance rénale. (observation détaillée plus loin, aux paragraphes : Tolérance générale et étude de la fonction rénale).

N° 10 (5566): Garçon âgé de 17 mois, avec uropathie et installation d'une insuffisance rénale.

.T = 50 mg puis 25 mg/kg soit 500 mg/j en 6 cures de 10 jours par an pendant 6 ans (356 jours de traitement)

→ Il n'y a pas d'anomalie observée* en cours de traitement et à la fin de celui-ci (6 ans après le début) sinon le retard de taille constant (moins deux déviations standard) préexistant au traitement. (observation détaillée plus loin, au paragraphe : Etude de la fonction rénale).

N° 11 (5593) ; Fille âgée de 2 ans, avec uropathie.

. T = 70 mg/kg soit 1000 mg/j en 2 cures de 10 jours.

→ Il n'y a pas d'anomalie observée* en cours de traitement, ni 9 mois après le début de celui-ci.

N° 12 (15413) : Garçon âgé de 2 ans, avec uropathie.

. T = 60 mg/kg soit 600 mg/j en 6 cures de 10 jours.

→ Il n'y a pas d'anomalie clinique observée en cours de traitement (absence de radiographie), ni clinique, ni radiologique, 11 mois après le début de celui-ci.

N° 13 (8591) : Fille âgée de 2 ans $\frac{1}{2}$ avec uropathie.

. T = 60 mg/kg soit 750 mg/j en 3 cures de 10 jours.

→ Il n'y a pas d'anomalie observée en cours de traitement, ni 25 mois après celui-ci.

N° 14 (3017) : Garçon âgé de 2 ans au premier traitement, et de 3 ans au début du deuxième, avec uropathie et début d'insuffisance rénale.

. T = 40 mg/kg soit 300 à 500 mg/kg

le 1er en 3 cures de 10 jours puis

le 2ème en 12 cures de 10 jours (sur 1 année).

→ Il n'y a pas d'anomalie observée* en cours de traitement, ni 4 ans après le début de traitement, hormis les retards statural (moins deux déviations standard) et pondéral (moins une déviation standard) constants, avant le traitement et 4 ans après.

(observation détaillée plus loin, au paragraphe : Etude de la fonction rénale).

N° 15 (13498) : Fille âgée de 3 ans, sans uropathie.

. T = 130 mg/kg soit 2000 mg en une seule prise par ingestion accidentelle provoquant somnolence, anorexie, vomissements.

→ Il n'y a pas d'anomalie observée sur le plan ostéo-articulaire dans les jours qui suivent ; ni clinique ni radiologique 2 ans après.

(Observation détaillée plus loin, au paragraphe : Tolérance générale).

N° 16 (2465) : Fille âgée de 3 ans $\frac{1}{2}$, avec reflux urétéral.

. T = 66 mg/kg soit 900 mg/j pendant 8 jours.

→ Il n'y a pas d'anomalie observée* en cours de traitement, ni 13 mois après celui-ci.

N° 17 (9429) : Fille âgée de 2 ans, sans uropathie, comitialité associée.

. T = 50 mg/kg soit 500 mg/j en 8 cures de 10 jours.

idem, ni 9 mois après.

N° 18 (4460) : Fille âgée de 4 ans, avec uropathie.

. T = 66 mg/kg soit 900 mg/j en 2 cures de 10 jours .

idem, ni 27 mois après.

N° 19 (9908) : Fille âgée de 4 ans $\frac{1}{2}$, avec uropathie.

. T = 55 mg/kg soit 1000 mg/j en 8 cures de 10 jours.

idem, ni 19 mois après.

N° 20 (9515) : Fille âgée de 4 ans, sans uropathie.

. T = 40 mg/Kg soit 500 mg/j en 6 cures de 10 jours.

→ Il n'y a pas d'anomalie observée* en cours de traitement sur le plan clinique (absence de radiographies) ni clinique, ni radiologique 11 mois après le début du traitement.

N° 21 (13866) : Fille âgée de 7 ans, avec uropathie et insuffisance rénale.

. T = 50 mg/kg soit 1000 mg/j en 6 cures de 10 jours
puis 75 mg/kg soit 1500 mg/j en 2 cures de 10 jours

→ Il n'y a pas d'anomalie observée* en cours de traitement ni 15 mois après le début de celui-ci.
Le retard staturo-pondéral à moins deux déviations standard préexistant au traitement et retrouve constant après.

(Observation détaillée plus loin, au chapitre :
Etude de la fonction rénale).

N° 22 (3302) : Fille âgée de 7 ans $\frac{1}{2}$, avec uropathie mineure.

. T = 60 mg/kg soit 1200 mg/j pendant 6 jours

→ Il n'y a pas d'anomalie observée* en cours de traitement, ni 16 mois, ni 5 ans, après le début de celui-ci.

N° 23 (1609) : Fille âgée de 7 ans $\frac{1}{2}$, sans uropathie.

. T = 45 mg/kg soit 1000 mg/j en 4 cures de 10 jours.
idem, ni 4 ans $\frac{1}{2}$ après.

N° 24 (6889) : Fille âgée de 8 ans, avec uropathie.

. T = 50 mg/kg soit 1000 mg/j en 3 cures de 10 jours.
idem, ni 2 ans $\frac{1}{2}$ après.

N° 25 (16075) : Fille âgée de 8 ans, avec uropathie.

. T = 50 mg/kg soit 1000 mg/j en 6 cures de 10 jours.
idem, ni 11 mois après.

N° 26 (752) : Garçon âgé de 10 ans, sans uropathies.

. T = 50 mg/kg soit 1500 mg/j en 7 cures de 10 jours.
idem, ni 15 mois après.

N° 27 (10412) : Fille âgée de 11 ans, sans uropathie.

. T = 60 mg/kg soit 2500 mg/j en 4 cures de 10 jours.
idem, ni 10 mois après.

GROUPE II : 14 Observations cliniques et radiologiques pendant et moins de 6 mois après le début du traitement.

N° 28 (1916) : Fille âgée de 2 mois, sans uropathie.

. T = 77 mg/kg soit 300 mg/j pendant 10 jours.

→ Il n'y a pas d'anomalie observée* pendant et
2 mois après le traitement.

N° 29 (19141) : Fille âgée de 3 mois, sans uropathie.

. T = 30 mg/kg soit 125 mg/j pendant 10 jours, au 3ème jour apparaissent : fontanelle tendue, augmentation du périmètre crânien de 1 cm réversible en 2 jours sous traitement.

→ Il n'y a pas d'anomalie observée* pendant le
traitement.

(observation détaillée plus loin, paragraphe :
Tolérance générale).

- N° 30 (3557) : Garçon âgé de 5 mois, sans uropathie.
 . T = dose non précisée pendant 3 cures de 10 jours,
 → Il n'y a pas d'anomalie observée* pendant et 4 mois
 après le début du traitement.
- N° 31 (1421) : Garçon âgé de 7 mois, avec uropathie.
 . T = 60 mg/kg soit 1er traitement de 300 mg/j en 2 cures de
 10 jours ; 2^e traitement de 450 mg/j en 3 cures de
 10 jours.
 → pas d'anomalie observée* en cours de traitement (fin de
 la 4^e cure).
- N° 32 (2176) : Fille âgée de 7 mois, sans uropathie, rachitisme carenciel
 commun associé
 . T = 65 mg/kg soit 400 mg/j pendant 10 jours.
 Pas d'anomalie observée* pendant et en fin de traitement.
- N° 33 (3214) : Garçon âgé de 11 mois, sans uropathie, marche non acquise.
 . T = dose non précisée en 3 cures de 10 jours. .
 → Pas d'anomalie observée* en fin de traitement, ni
 clinique pendant.
- N° 34 (2597) : Garçon âgé de 12 mois, sans uropathie, marche acquise.
 . T = 60 mg/kg soit 400 mg/j en 5 cures de 10 jours.
 → Pas d'anomalie observée* en fin de traitement, ni
 clinique pendant.
- N° 35 (9652) : Fille âgée de 15 mois, sans uropathie.
 . T = 50 mg/kg soit 500 mg/j en 3 cures de 10 jours.
 Pas d'anomalie observée* pendant et 4 mois après le
 début du traitement.
- N° 36 (3480) : Fille âgée de 2 ans $\frac{1}{2}$, sans uropathie.
 . T = 63 mg/kg soit 750 mg/j pendant 7 jours.
 → Pas d'anomalie observée* en fin de traitement, ni
 clinique pendant.

N° 37 (9752) : Fille âgée de 4 ans, sans uropathie.

. T = 50 mg/kg soit 750 mg/j pendant 4 cures d'environ 10 jours.

→ Pas d'anomalie observée* pendant et 4 mois après le début du traitement.

N° 38 (9320) : Fille âgée de 5 ans, sans uropathie.

. T = 50 mg/kg soit 1000 mg/j en 3 cures de 10 jours.

→ Pas d'anomalie observée* en fin de traitement, ni clinique pendant.

N° 39 (3862) : Fille âgée de 8 ans $\frac{1}{2}$, avec uropathie.

. T = 50 mg/kg soit 1200 mg/j en 4 cures de 10 jours.

→ Pas d'anomalie observée* pendant et 4 mois après le début du traitement.

N° 40 (8411) : Garçon âgé de 12 ans, avec uropathie.

. T = 20 mg/kg soit 1000 mg/j pendant 10 jours.

→ Pas d'anomalie observée* pendant et 2 mois après le début du traitement.

N° 41 (3478) : Fille âgée de 12 ans, sans uropathie.

. T = 60 mg/kg soit 3000 mg/j pendant 5 jours.

→ Pas d'anomalie observée* en fin de traitement, ni clinique pendant.

2) LE GROUPE III : 19 observations cliniques pendant le traitement et après celui-ci est présenté sous forme de tableau (N° 42 à 60)
Tableau XII.

→ Il n'y a pas aucune anomalie clinique observée pendant ou après la fin du traitement.

- Les traitements sont de durée variable de 4 jours, à 9 cures de 10 jours.

- Les enfants sont revus après un délai variant, de la fin du traitement à 6 mois.

- L'observation marquée* (N° 45) est détaillée plus loin, au paragraphe : Etude de la croissance.

Donc voir le Tableau ci-joint (Tableau XII)

N° DU SUJET ET SEXE	AGE	DIAGNOSTIC : INFECTION URINAIRE	TRAITEMENT : CURES de 10 JOURS PAR MOIS				DOSE TOTALE JOUR	A L'OCCASION DU TRAITEMENT	ET APRES UN DELAI DE :	APRES LA FIN DU TRAITEMENT
			DOSE			par jour mg				
			par unité de poids mg/kg	par jour						
42 (16165) F	1 mois 1/2 à 4 mois	avec uropathie	60	250	30	RAS	12 mois	RAS		
43 (12963) F	2 mois	avec reflux V.U.G.	50	150	30	RAS	12 mois	RAS		
44 (6758) M	2 mois	sans uropathie	60	250	30	RAS	6 mois	RAS		
45 (11207) M	7 mois	sans uropathie, associé à une intolérance au gluten	60	500	20	RAS	9 mois	RAS		
46 (17554) F	7 mois	sans uropathie	60	500	10	RAS	9 mois	RAS		
47 (10481) M	de 8 à 16 mois	uropathie. Apparition des noyaux fémoraux. Station debout acquise.	environ 60	500	90	RAS	fin de traitement	RAS		
48 (10784) M	9 mois	sans uropathie. Station debout acquise.	50	500	10	RAS	9 mois	RAS		
49 (13009) M	2 mois à 1 an	hypospade	50	125 à 500	40	RAS	12 mois	RAS		
50 (10184) M	2 à 15 mois	Uropathie. Marche à 12 mois avec radiographies normales des hanches	environ 50	400	60	RAS	3 mois	RAS		
51 (7005) F	2 ans	sans uropathie	50	750	15	RAS	9 mois	RAS		
52 (5273) F	3 ans	sans uropathie. Porteuse d'une thalassémie marine	70	1000	4	RAS	12 mois	RAS		
53 (11188) F	3 ans	sans uropathie	70	900	15	RAS	3 mois	RAS		
54 (11443) M	9 ans	associée à une micro- cytémie thyréotoxique	50	1250	50	RAS	12 mois	RAS		
55 (16679) F	4 ans	sans uropathie	60	1000	30	RAS	12 mois	RAS		
56 (10780) F	7 ans	sans uropathie	50	1250	4	RAS	12 mois	RAS		
57 (15900) F	9 ans	sans uropathie	50	1250	70	RAS	12 mois	RAS		
58 (19754) M	10 ans	suspension de valves urétrales.	75	1500	70	RAS	6 mois	RAS		
59 (12022) F	10 ans	sans uropathie	60	1000	20	RAS	2 ans	RAS		
60 (2981) F	11 ans	sans uropathie	50	1250	30	RAS	fin de traitement	RAS		

TABEAU XII - GROUPE III ETUDE CLINIQUE PENDANT ET APRES LE TRAITEMENT DE NEGRAM : SUR 19 OBSERVATIONS.

* observation détaillée au paragraphe : Etude de la croissance.

C - DISCUSSION :1°) Tolérance générale :

Chez l'enfant des signes d'intolérance se sont manifestés, dans 3 circonstances :

- avant l'âge de 3 mois (2 cas sur 10 à cet âge), N° 2 et N° 29
- avec des doses élevées, N° 6 à 2 reprises et N° 15
- Chez un enfant porteur d'insuffisance rénale, à deux reprises (N° 9).

Avant l'âge de 3 mois :

Observation N° 2 : Il s'agit d'une prématurée (née à 33 semaines) (pesant 1800 grammes) présentant un cat's eye syndrome avec cariotype normal colobome palpébral, chorio-rétinite, capal artériel et atrésie anale avec fistule périnéale, cette dernière responsable de l'infection urinaire à l'âge de 2 mois.

- le traitement de NEGRAM est institué à la dose de 250 mg par jour donné conjointement avec un traitement vitaminique (D et C)
- La première nuit apparaissent :
 - . une respiration irrégulière à 40/mn
 - . des mouvements segmentaires contrastant avec une hypotonie axiale.
 - . une température à 39° et une perte de 200 g.
- Le diagnostic évoqué est celui de choc au NEGRAM.
- Le résultat de la ponction lombaire est ininterprétable (piqûre d'un vaisseau)
- Le ionogramme donne :

Ph = 7,14 urée = 0,23‰ RA = 35,5 vol ‰.
- Tout devait rentrer dans l'ordre en 48 heures avec l'arrêt de NEGRAM et un traitement symptomatique.
- Il n'y a pas eu de reprise ultérieure de NEGRAM.

- Commentaires : L'hyperthermie pouvait être indépendante de l'absorption et être à l'origine des troubles associés, cependant l'état d'acidose peut faire incriminer le NEGRAM. Cet épisode n'a laissé aucune séquelle.

Observation N° 29 : Il s'agit d'une fille hospitalisée à l'âge de 2 mois pour ictère fébrile et vomissements ; la cause est reconnue être une infection urinaire à Escherichia Coli.

Cet ictère accompagné d'hépatomégalie à un travers de doigt, et splénomégalie, sans circulation collectérale, urines foncées selles partiellement décolorées, hyperbilirubinémie mixte, transaminases normales, anémie normochrome, réticulocytose et thrombopénie, signaient un processus infectieux et hémolytique.

- le traitement au NEGRAM est entrepris en relai de l'antibiothérapie, 10 jours après l'entrée alors que ne persiste qu'un subictère conjonctival (bilirubine totale 0,8 mg% ml et, 0,3 mg / ml en fin de traitement)
- Sont notés au 3ème jour de traitement :
disjonction des sutures et fontanelle tendue
- Les examens complémentaires sont normaux : fond d'oeil, transillumination, électroencéphalogramme, pendant et trois semaines après l'épisode, seules les radiographies du crâne visualisent l'élargissement des sutures.
- Il n'y a pas de perte de poids, la température est normale ; il n'y a pas de traitement associé
- La mesure du périmètre crânien donnait :

3ème jour de traitement	= 37,5 cm
4	= 38 cm
5	= 38,5 cm
6	= 38
7	= 37,5

Poids restant à ce chiffre, alors que le traitement au NEGRAM a été poursuivi sans arrêt.

- Au 2ème jour de traitement il était noté :

Ca = 90 mg / ml P = 60 ml / ml phosphatases alcalines = 148 UI

Le ionogramme donnait :

Na = 140 meq K = 6,1 meq Cl = 105 meq RA = 14 meq Prot. = 75 mg /
Urée = 0,42 g / glycémie = 0,86 g /

Commentaire : L'épisode d'hypertension intracrânienne résolutif spontanément peut être imputé au NEGRAM malgré la poursuite de celui-ci.

Avec des doses élevées :

Observation N° 6 relatant 2 types d'intolérance à l'occasion de deux administrations successives.

Nourrisson porteur d'un reflux ureteral bilatéral nécessitant une prophylaxie anti-infectieuse urinaire avant l'intervention chirurgicale correctrice. Un premier traitement est institué à l'âge de 4 mois, constitué de 4 cures de 10 jours, alternées avec un autre produit, 250 mg par jour (50 mg/kg).

A la fin de ce traitement, à l'occasion d'une hospitalisation pour hyperthermie, la dose absorbée est accidentellement de 3 comprimés de 500 mg (200 mg/kg) dans une journée.

Dans la nuit apparaissent :

- détresse respiratoire, hypothermie, état de choc, téguments marbrés.

- PH = 7,32 RA = 7 meq/l BE-20, urée = 0,32 /
glycémie = 1,62 / Na = 133,5 meq/l

Cet état justifiant 200 cc de bicarbonate et 100 cc de THAM se normalise sans séquelles.

Commentaire : Les hypothèses étiologiques avancées étaient celles d'un collapsus par lyse bactérienne ou d'une intoxication par le NEGRAM ; cette dernière pouvant être retenue devant l'acidose métabolique concomittante et bien que le traitement ait été repris ultérieurement à doses fortes sans accident identique. Le traitement associé au NEGRAM durant la journée comprenait 70 mg/kg d'acide salicylique et pouvait ainsi favoriser l'acidose. A noter la réaction hyperglycémique déjà décrite.

Un mois plus tard sont administrés pendant 15 jours 2 cps $\frac{1}{2}$ de NEGRAM par jour soit 150 mg/kg/jour à l'âge de 9 mois, entraînant anorexie et constipation.

La survenue d'un fébricule avec éruption rubéoliforme a fait rechercher une augmentation des anticorps adéno-virus-rubéole-rougeole à 2 semaines d'intervalle, qui restaient négatifs.

Commentaire : Cette manifestation cutanée est d'étiologie incertaine, seuls les troubles digestifs semblent se rapporter au NEGRAM, d'autant plus qu'un traitement ultérieur de 20 jours à 50 mg/kg/jour a été bien supporté, éliminant un phénomène allergique.

La marche est acquise à 15 mois, les radiographiques avant et après chaque administration sont normales sur le plan ostéo-articulaire. La courbe de croissance est régulière à moins une déviation standard tout au long de cette observation.

Observation N° 15 Il s'agit d'une fille de 3 ans ayant un traitement ambulatoire avec 10 jours par mois de NEGRAM.

Au cours du deuxième mois de traitement, il y a ingestion accidentelle de NEGRAM Suspension, apprécié, à 2 grammes en une seule prise.

L'enfant présente alors somnolence, anorexie, vomissements bilieux. Une heure après la prise, selles lipidiques le lendemain. L'examen somatique durant les 48 heures d'hospitalisation est normal, calcémie, glycémie et N.F.S. sont normales.

Conclusion : L'ingestion accidentelle ne s'est traduite par aucun trouble biologique et est restée sans sequelles. Deux ans après, les radiographies du bassin sont normales.

Enfant porteur d'une insuffisance rénale :

Observation N° 6 : Ce garçon de 6 mois présente une urétéro-hydronephrose droite sur rein unique. Le NEGRAM est prescrit par cures de 10 jours à la dose de 50 mg/kg/jour.

La clearance de la créatinine est à 25 ml/mn, urée 0,50 %, sans acidose hypochlorémique ni deshydratation.

A la troisième cure, surviennent :
Un état faible à 38 %, avec fontanelle bombante, cris de plafonnement courte perte de connaissance sans convulsions.

L'examen d'entrée ne montre ni signes méningés, ni troubles de la conscience, seule une amygdalite. La ponction lombaire est normale ainsi que l'ionogramme.

Cet épisode rétrocede spontanément avec la suspension de traitement de NEGRAM momentanément.

Trois semaines après, la reprise de traitement à 50 mg/kg, alors que l'enfant perdait du poids depuis cinq jours et que la diurèse était de 400 ml, vont apparaître en 24 heures, une température à 39°, vomissements, crise convulsive des quatre membres.

A l'examen post-critique ; fontanelle bombée et battante, poudres dans les paumes, état de conscience parfait, langue sèche, yeux cernés. Les constantes sanguines sont :

PH = 7,29 RA = 20 vol % Na = 147 meq/l urée = 0,30 g/l
glucose = 0,92 g/l Ca = 92 mg/l Phosphore = 50 mg/l Phosphatases
alcalines = 16,2 U/l

Conclusion : Cet accident neurologique ainsi que la température est d'interprétation difficile, ils ont cédé sans traitement avec arrêt du NEGRAM, qui, repris 2 jours après pendant 6 jours est supporté sans aucun trouble.

2°) Etude de la fonction rénale de la croissance et du métabolisme phospho-calcique :

a) Plusieurs de ces enfants présentaient une atteinte de la fonction rénale il importe de savoir si le traitement a influencé l'évolution de l'insuffisance rénale et d'apprécier les retards de croissance associés.

L'observation n° 9 : présentée à la fin du paragraphe précédent comporte des administrations ultérieures de NEGRAM, 70 jours à 50 mg/kg alors que l'urée est à 0,72 g / et plus tard à nouveau une cure de 10 jours La taille est peu affectée ; elle passe de la naissance à l'âge de 11 ans progressivement, de moins une à moins une et demi déviation standard, suivant l'évolution de l'insuffisance rénale.

L'observation N° 4 : Il s'agit d'un garçon né le 30.7.67 ayant présenté à l'âge de 4 mois une infection urinaire révélatrice d'une urétéro-hydronephrose corrigée chirurgicalement à l'âge de 1 ans. L'évolution de l'urée sanguine et du développement staturo-pondéral est alors la suivante :

Avant traitement :

à 2 ans : urée = 0,34 g/l, apparition de la déperdition saline.

à 2 ans 8 mois : urée = 0,31 g/l, poids = 9 kg 300, taille = 80 cm (-3,5 DS)

Après traitement de 50 mg/kg pendant 60 jours ;

à 3 ans 8 mois : urée = 0,36 g/l, poids = 9 kg 800, taille = 84 cm (-3,5 DS).

Observation N° 10 : Il s'agit d'un garçon né le 23.3.66 porteur d'un méga-uretère bilatéral avec rein droit exclu à l'âge de 5 mois, opéré une première fois à l'âge de 22 mois.

Le traitement de NEGRAM est prescrit pendant une durée moyenne de 10 jours par mois, 6 mois par an, entre 50 et 25 mg/kg/jour, de l'âge de 17 mois à l'âge de 7 ans.

L'évolution de l'urée sanguine et de la croissance est la suivante :

<u>Age</u>	<u>Urée en g/l</u>	<u>Poids</u>	<u>Taille</u>
19 mois	0,59	8kg 300	75,5 cm (-2 DS)
3 ans	0,64	11kg 100	84,5 cm
4 ans	0,44	14 kg	90,5 cm (-2,5 DS)
5 ans 7 mois	0,45	13 kg 700	96 cm
6 ans	0,50	17 kg	103 cm (-2,5 DS)
6 ans 7 mois	0,37	17 kg	106 cm
7 ans	0,47	19 kg	108 cm (-2,5 DS)
7 ans 7 mois	0,55	18 kg 500	111,5 cm

Observation N° 14 : Il s'agit d'un garçon né le 20.09.65 ayant suivi un traitement de NEGRAM post-opératoire dès l'âge de 2 ans.

L'évolution de l'urée sanguine et de la croissance est la suivante :

Avant le 1er traitement de 40 mg/kg/jour en 3 cures de 10 jours

Urée = 0,32 g/l ; pendant le traitement poids = 11,5 kg, taille = 81 cm (-2 DS) ; Après, urée = 0,28 g/l.

Avant le 2ème traitement de 12 cures de 10 jours ;

Urée = 0,34 g/l, poids = 12, 440 kg, Taille = 87,5 cm

Après = Urée = 0,17 g/l, poids = 14 kg (-1 DS), taille = 94 cm (-2 DS)

Observation N° 21 : Il s'agit d'une fille née le 23.VI.65, venant de l'étranger, déjà opérée pour des bouchements ectopique des uretères, traitée dans le service dès l'âge de 7 ans.

Les taux d'urée sanguine et la croissance sont les suivants :

Avant le traitement de 50 mg/kg pendant 60 jours, puis de 75 mg/kg pendant 18 jours,

urée = 0,40 g/l, poids = 19 kg 600, Taille = 111 cm (-2 DS)

Après traitement

Urée = 0,17 g/l, poids = 20 kg 800, Taille = 114 cm (-2 DS).

En conclusion de ces 5 observations : NEGRAM n'a été responsable d'aucune aggravation de l'état d'insuffisance rénale ou des retards de croissance associés.

- b) L'étude de la croissance staturo-pondérale dans un cas d'intolérance au gluten montre nettement le ralentissement (N° 45) de celle-ci dans la période qui précède l'hospitalisation, avec reprise de l'évolution normale dès la mise au régime sans gluten. (Le traitement au NEGRAM précédant cette exclusion du gluten, la cassure de la courbe de poids, et de taille aurait pu lui être imputée).
- c) Un cas de rachitisme de carenciel commun (N° 32) ne donne pas de perturbation des croissances staturales et pondérales mais des signes biologiques, retrouvés du même ordre dans le dossier N° 29, en faveur d'une carence en vitamine D. A cet âge, la relative fréquence de découverte de signes biologiques de rachitisme rend difficile l'interprétation d'un bilan phospho-calcique après un traitement au NEGRAM, d'autant plus qu'il n'a pas été effectué systématiquement avant, et après traitement ; ce qui pourrait être envisager à l'avenir à propos de nouvelles études, chez l'enfant, de ce médicament.

3°) Etude des articulations coxo-fémorales :

L'analyse des clichés radiologiques du bassin, pratiquée par nous-même n'a pas permis de mettre en évidence d'anomalie, soit de constitution de l'articulation, soit de la texture osseuse.

D - AUTRES ETUDES RETROSPECTIVES :

1°) Une première étude rétrospective chez l'enfant a été réalisée au Royal Hospital for Sick Children de Glasgow chez 10 enfants traités au long cours par l'acide nalidixique. Pour chaque enfant, au moins deux ans après le début du traitement ont été recherché des anomalies radiologiques du bassin et des têtes fémorales, et des douleurs articulaires pendant ou après traitement. Les enfants se situent pendant ou juste avant la puberté, la posologie moyenne étant de 15 mg/kg quatre fois par jour pendant 15 jours puis à demi-dose en traitement d'entretien pendant 7 à 40 mois suivant les cas.

Les conclusions sont : (transmises par les Laboratoires Winthrop)

- aucune anomalie rétrospective des têtes fémorales et du bassin.
- aucun effet secondaire dû à l'acide nalidixique.

Donc : Cette étude rétrospective a été entreprise avec des critères radiologiques identiques aux nôtres. Les traitements sont effectués à doses plus filées sur des périodes plus longues. L'âge de la puberté correspond au critère favorable de "croissance rapide".

2°) D'autres études cliniques rétrospectives sont en cours dans les services de pédiatrie qui concluent à l'absence d'anomalie de la croissance et de lésion ostéo-articulaire chez l'enfant.

3°) Nous avons consulté les dossiers informatiques colligés par les centres anti-poisons en France.

De 1973 à 1977, 84 appels ont été enregistrés pour l'ensemble des C.A.P. concernant une intoxication par le NEGRAM à tout âge, sur un total de 155.465 appels "tous produits".

Sur ces 84 appels, 25 concernaient des enfants ; à LYON sur 16 appels, 8 concernaient des enfants.

Des 25 dossiers d'enfants, les signes cliniques rapportés n'évoquent jamais de pathologie ostéo-articulaire, ni dans l'immédiat, ni au cours de l'évolution quand elle est connue et qui se fait, par ailleurs, toujours vers la guérison complète.

Notre travail s'inscrit donc dans une série de recherches rétrospectives dont les résultats connus actuellement tendent aussi à affirmer l'inocuité de l'acide nalidixique sur le cartilage articulaire de l'enfant.

CONCLUSIONS

Fortuitement, les chercheurs du Laboratoire Roger BELLON constatèrent des érosions cartilagineuses par l'administration au jeune chien BEAGLE d'acide nalidixique à doses proches de celles utilisées en thérapeutique humaine.

Ces lésions furent retrouvées chez le lapin et le rat mais à condition d'utiliser des doses supérieures, environ 4 à 8 fois la dose thérapeutique humaine.

Ces constatations expérimentales motivèrent l'étude rétrospective de 60 enfants qui avaient été soumis à des traitements par le NEGRAM, dont certains prolongés. Cette étude n'a mis en évidence aucun signe clinique ou radiologique d'atteinte articulaire, aucune modification de la croissance en dehors d'un retard staturo-pondéral chez cinq enfants présentant une insuffisance rénale avérée, ceci bien que dans quelque cas l'administration du médicament avait pour une raison accidentelle ou non, excédé la dose thérapeutique, ou que l'administration s'était effectuée chez des sujets présentant une insuffisance rénale.

Il n'empêche que les faits expérimentaux précédents doivent rester en mémoire du thérapeute de façon à ce que le respect soit strict des indications et de la posologie.

Le Président de la Thèse

VU et PARRÉ D'APPRIMER

LYON, le 18 NOV. 1977

Le Président de l'Université
CLAUDE BERNARD LYON I

Professeur D. GERMAIN

Le Directeur
de l'U.E.R. LYON-NORD
LYON-NORD
Professeur J. P. NEIDHARDT

Professeur Agrégé J. P. NEIDHARDT

Journal of Management Studies, 19(1), 67-80.

100

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840. 84

•

•

•

7

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALEXANDER S., FORMAN L.

Test de transformation lymphoblastique et acide nalidixique.
Brit. J. Derm., 84, 429-434, 1971.

- 2 - ANDERSON E.E., ANDERSON B., NASHOLD B.S.

Childhood complications of nalidixic acid.
J.A.M.A., 216, N° 6, 1023-1024, May 1971.

- 3 - BAILEY R.

Nalidixic acid arthralgia.
Canad. med. Ass. J., 107, 604-607, 1972.

- 4 - BEAUFILS F.

Les désordres aigus de l'équilibre acido-basique chez le nouveau-né.
Rev. Pédiatrie, 6, 347-354, 1974.

- 5 - BELTON E.M., JONES R.V.

Hemolytic anemia due to nalidixic acid.
Lancet, 2, N° 7414, 691, 2 Octobre 1965.

- 6 - BIRKETT D.A., GARRETT M., STEVENSON C.J.

Phototoxic bullous eruptions due to nalidixic acid.
Brit. J. Derm., 81, N° 5, 342-344, May 1969.

- 7 - BISMUTH C.

Equilibre acido-basique et intoxications.
Rev. Prat. (Paris), 24, 1467-1646, 1974.

- 8 - BOREUS L.O., SUNDSTROM B.

Intracranial hypertension in a child during treatment with nalidixic acid.
Brit. med. J., 2, N° 5554, 744-745, 17 Juin 1967.

9 - CAUJOLLE F.

Rapport d'expertise toxicologique - Toulouse.
Laboratoire Winthrop, 1 volume, 59 pages, 1967.

10 - COHEN D.

Intracranial hypertension and papilledema with nalidixic acid therapy.
Amer. J. Ophtalmol., 76, 680-682, 1973.

11 - CRUMPLIN G., SMITH J.

Nalidixic acid : an antibacterial paradox.
Antimicrob. Agents a chemother., 8, 251-261, 1975.

12 - DEITZ W., BAILEY J., FROELICH E.

In vitro antibacterial properties of nalidixic acid, a new drug against gram-négative organisms.
Antimicrob. Agents a chemother., 1963, 583.

13 - DEONNA T., GUIGNARD J.P.

Acute intracranial hypertension after nalidixic acid administration.
Arch. Dis. Childh., 49, N° 9, 743, Septembre 1974.

14 - DICARLO F., CREU J., MELGAR M., ROEMER M., RINGEL S., HAYNES S.

Oxolinic acid metabolism by man.
Arch. Int. Pharmacodyn., 174, 113-127, 1968.

15 - DONIKIAN M., OWEN S., WILAND J., DROBECH H.

Résultats du Laboratoire de recherche Winthrop.
Sterling Winthrop Research Institute

16 - DROBECH H., COULSTON F.

Résultats du Laboratoire de recherche Winthrop.
Sterling Winthrop Research Institute.

17 - DUBOIS J.

Le traitement des infections gastro-intestinales et urinaires
par l'acide nalidixique en pratique pédiatrique.
Ars medici (Namur), 24, 4, 1969.

18 - DUFFEL J.

Unexpected reaction to nalidixic acid.
Vet. Rec., 96, 188, 1975.

19 - DURROUX R., VOISIN M.C., BOUISSON H.

Le cartilage articulaire au cours du lathyrisme chronique
expérimental.
Path. Biol., 29, N° 5 et 6, 237-247, 1972.

20 - FISHER D.

Nalidixic acid and intracranial hypertension
Brit. med. J., 370-371, 5 August 1967.

21 - FRITEL D.

Traitement de l'infection urinaire par l'acide nalidixique.
Entretiens de Bichat, Thérapeutique, Paris, expansion scientifique
française, 1965.

22 - GILBERTSON E.

Development of periarticular osteophytes in experimentally
induced osteoarthritis in the dog.
Ann. Rheum. Dis., 34, 12-25, 1975.

23 - GOFF J.

Urinary excretion of nalidixic acid, ~~surfane~~ thaxazole and
nitrofurantoin in patient with reduced renal fonction.
J. Urol. (Baltimore), 99, 371-375, 1968.

24 - GOLL U.

Occurrence of severe side effects on young children during treatment with nalidixic acid.

M Schr. Kinderheilk, 119, 442-444, 1971.

25 - GOSS A., COOK M.T.

Mechanism of action of antimicrobial and antitumor agents.

"Antibiotics Vol. III", ed. by Corroran and Hahn, New York, 1974.

26 - GRABER H., PERENYI T., LUDWIG E., ARR M.

The human biotransformation of nalidixic acid.

Int. J. Clin. Pharmacol., 13, 76-82, 1976.

27 - GURAN P., MORIETTE G., BLANC A.

Hypertension intracranienne aiguë et transitoire chez une enfant de 9 ans traitée par l'acide nalidixique.

Arch. Franç. Péd., 29, N° 10, 1107-1111, Décembre 1972.

28 - HANE M., WOOD T.

Escherichia Coli K-12 mutants résistants to nalidixic acid ; genetic mapping and dominance studies.

J. Bact., 99, 238-241, 1969.

29 - ISLAM M.A.

Convulsions, hyperglycémie et glycosurie par surdosage d'acide nalidixique.

J.A.M.A., 192, (12), 1100-1101, 1965.

30 - KEMBALL M.L., DAVIES P.A.

L'action nalidixique chez le nouveau-né.

Brit. med. J., N° 5547, 310-311, 29 Avril 1967.

31 - KLUMP T.

Nalidixic acid : false positive glycosuria and hyperglycemia.

J.A.M.A., 9, 746, 1965.

32 - KUNIN C., FINLAND M.

Restrictions imposed on antibiotic therapy by renal failure.
Arch. Intern. Med., 104, 1030-1050, 1959.

33 - LESHER G.Y., FROELICH E.J., GRIETT M.D., BAILEY J.H., BAUNDAGE R.P.

1-8 naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agent
J. Med. Pharm., 5, 1063-1065, 1962.

34 - LINSKI R., GIETKO G.

Some bacteriological and clinical aspects of treatment of chronic
pyelonephritis with NEGRAM. Translated from polish :
Pol. Arch. Med. Wewn, 42, 759-766, 1969

35 - LLIERENA O.

Interference of nalidixic acid in urinary 17 ketosteroids tests.
New. Engl. J. of Med. 279, 1968.

36 - LOWENTRITT L., SCHLEGEL J.

Treatment of bacteriuria in patient with impaired renal fonction.
J. Urol. (Baltimore), 102, 473-478, 1969.

37 - LUST G., PROUSKY W., SHLIMAN D.

Biochemical and ultrastructural observations in normal and
degenerative canine articular cartilage.
Amer. J. Vet. Des., 33, 2429-2440, 1972.

38 - Mc CHESNEY E.W., FROELICH E.J., LESHER G.Y., CRAIN A.V.R., ROSI D.

Absorption, excretion and metabolism of a new antibacterial
agent, nalidixic acid.
Toxicol. appl. pharmacol., 6, 292-309, 1964.

39 - Mc DEVITT C., Helen MUIR, POND M.J.

Biochemical events in early osteoarthritis. From "Normal
and osteoarthritic articular cartilage". Ed. by Ali et Al.
Pub. by Institute of orthopaedics, London, 1974.

- 40 - Mc DONALD D., SHORT D.

Usefulness of nalidixic acid in treatment of urinary infection.
Antimicrobial agents and chemother., 628-631, 1964.

- 41 - MANDAL B.K., STEVENSON J.

Haemolytic crisis produced by nalidixic acid.
Lancet, 1, N° 7647, 614, 21 Mars 1970.

- 42 - MANNISTO P.T.

Pharmacokinetics of nalidixic acid and oxolinic in healthy women.
Clin. Pharm. Ther., 19, 37-45, 1976.

- 43 - MARTIN C.L., BABIN J.P., DEMARQUEZ J.L.

Acidose métabolique sévère au cours d'un traitement par
l'acide nalidixique chez un nouveau-né.
Arch. Franç. Pédiat., 27, N° 1, 94-95, 1970.

- 44 - MASANAO S., NAKAMURA S., TAKASE Y. (Research Laboratories Dainippon)

Piromidic acid, a new antibacterial agent ; antibacterial
properties.
Antimicrobial Agents and chemother., pub. by American Society
of microbiology (Bethesda, Maryland), 117-122, 1971.

- 45 - MOBBS J.PH., BALANT L., REVILLARD L., FAVRE H.

Effets secondaires de l'acide nalidixique chez une patiente
atteinte d'insuffisance rénale sévère.
Schweiz. Med. Wschr., 107, 9, 300-306, 1977.

- 46 - MOORE W.E., PORTMANN G.A., STANDER H., Mc CHESNEY S.V.

Biopharmaceutical investigation of nalidixic acid in man.
J. Pharm. Sci., 54, 36-41, 1965.

- 47 - O'GRADY

Antibiotics in renal failure.
Brit. Med. Bull., 27, 142-147, 1971.

48 - PASQUIER C.M., SAINT-MARTIN E.C., GEISSLER W.L.

NEGRAM. A new urinary antiseptic,
J. Louisiana M. Soc., 116, 363, 1964.

49 - PEYRON J.

Approches expérimentales de l'arthrose.
La Vie Médicale, 35, 2843-2846, 1976.

50 - PORTMANN G.A., Mc CHESNEY E.W., STANDER H., MOORE W.E.

Pharmacokinetic model for nalidixic acid in man.
Parameters for absorption, metabolism and elimination.
J. Pharm. Sci., 55, 72-78, 1966.

51 - RAO KG,

Pseudo-tumor cerebri associated with nalidixic acid.
Urology, 4, 204, 1974.

52 - ROHWEDDER H.J.

Experiences in the treatment of urinary tract infections in
childhood with nalidixic acid.
Wien. Med. Akad., 435-438, 1967.

53 - SANTOZ MARTINEZ J., JUAN DIAZ R,

Nalidixic acid : intrarenal distribution and its effect upon
para-aminohippurate excretion.
J. Urol., 114, 670-677, 1975.

54 - SAURAT J.L.

Examen d'un malade suspect de toxidermie.
Rev. Prat. (Paris), 25, 4495-4620, 1975.

55 - SCHORTGEN G., TANCREDE C., EVELEIGH M.C., NEDEY R.

L'acide nalidixique dans le traitement des infections sévères
à germes gram négatifs.

Réanimation et médecine d'urgence p. 321-352

(Goulon et Rapin, l'Expansion scientifique française, éd. Paris 1972)

56 -----

L'acide pipémidique.

Semaine des hôpitaux, N° H.S. Thérapeutique, Juin 1976.

57 - SHAW M.N.

Human chromosome damage by chemical agents.

Annual Review of medicine, 21, 409-432, 1970.

58 - SIMERAY T.H.

A propos des effets secondaires possibles de l'acide nalidixique chez l'enfant.

Thèse de médecine, Paris VI, 1977.

59 - SOUSSY C.J., THIBAUT M., KITZIS M.D., ACAR J.F., DUVAL J., CHABBERT Y.A.

Activité anti-bactérienne comparée des six quinolones.

Ann. Microbiol. (Inst. Pasteur), 128 B, 19-33, 1977.

60 - STAMEY T., NEMOY N., HIGGINS M.

The clinical use of Nalidixic acid. A review on some observations.

Invest. Urol., 6, 582-591, 1969.

61 - STENCHEVER A.M., POWELL N., JARWIS J.A.

Effect of nalidixic acid on human chromosome integrity.

Amer. J. Obst. Gynec., 107, 329-330, 1970.

62 - SULLIVAN D.J.

Résultats du Laboratoire de Recherche Winthrop, 1962.

Sterling Winthrop Research Institute.

63 - SUSSKING W., LYELL A.

Réactions suspectes à l'acide nalidixique.

Brit. med. J., 1, N° 5430, 316, 1965.

64 - S.W.R.I.

Résultat du Sterling Winthrop Research Institute.

65 - THIVOLET J.

Toxidermie à l'acide nalidixique. 3 cas.

Bull. Soc. Franç. Derm., 77, 286-288, 1970.

66 - THOMPSON R.

An experimental study of surface injury to articular cartilage and enzymes responses within the joint.

Clin. Orthop., 107, 239-248, 1975.

67 - VARGAZ L.P., GONZALEZ C.S.

Haemolytic anaemia after Nalidixic acid.

Lancet, 2, 7506, 97-98.

68 - WEILL J.

Traitement des diarrhées du nourrisson par l'acide nalidixique.

5th international Congress of chemotherapy.

Vienna Austria, 1967.

69 - WEMEAU L., MAZEMAN E., RIQUET D.

Acide oxolinique. Nouvelle préparation galénique.

Extrait du mouvement thérapeutique, 1, 1977.

70 - WILTBERGER H., LUST G.

Ultrastructure of canine articular cartilage : comparison of normal and degenerative (osteoarthritic) hip joints.

Amer. J. Veter. Res., 36, 727-740, 1975.

71- YEARY R.A.

Systemic toxic effects of chemotherapeutic agents in domestic animals.

Vet. Clin. N. Amer., 5, 51-69, 1975.

72 - ZELICKSON A.S.

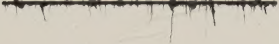
Réaction phototoxique à l'acide nalidixique.

J.A.M.A., 190, 556-557, 1964.

73 - ZINSSER H., DUBOW E.

Nalidixic acid, a new synthetic chemotherapeutic for gram-négative urinary tract infection.

Sci. Exhib. Amer. Urol. A. (Pittsburgh), 12, 1964.



12 - 11/11/11

11/11/11 - 11/11/11
11/11/11 - 11/11/11
11/11/11 - 11/11/11

11/11/11 - 11/11/11

